



Université de Montréal

**Développement de nouveaux outils de contrôle conformationnel  
utilisant des interactions non-covalentes pour effectuer des  
macrocyclisations**

Par

Philippe Bolduc

Département de Chimie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.) en chimie

Novembre, 2010

© **Philippe Bolduc, 2010**

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Développement de nouveaux outils de contrôle conformationnel  
utilisant des interactions non-covalentes pour effectuer des  
macrocyclisations**

Présenté par :  
Philippe Bolduc

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. Shawn K. Collins; Directeur de recherche  
Prof. Andreea R. Schmitzer, président-rapporteur  
Prof. Stephen Hanessian, membre du jury

## Résumé

Les macrocycles ont longtemps attiré l'attention des chimistes. Malgré cet intérêt, peu de méthodes générales et efficaces pour la construction de macrocycles ont été développés. Récemment, notre groupe a développé un programme de recherche visant à développer de nouvelles voies vers la synthèse de paracyclophanes et ce mémoire présente l'pluspart des efforts les plus récents dans ce domaine. Traditionnellement, la synthèse de paracyclophanes rigides est facilitée par l'installation d'un groupe fonctionnel capable de contrôler la structure de la molécule en solution (ex un élément de contrôle de conformation (ECC)). Cependant, cette approche utilisant des auxiliaires exige que le ECC soit facilement installé avant macrocyclisation et facilement enlevé après la cyclisation. Le présent mémoire décrit une méthode alternative pour guider la macrocyclisations difficile à travers l'utilisation d'additifs comme ECC. Les additifs sont des hétérocycles aromatiques N-alkylé qui sont bon marché, faciles à préparer et peuvent être facilement ajoutés à un mélange de réaction et enlevés suite à la macrocyclisation par simple précipitation et de filtration. En outre, les ECCs sont recyclables. L'utilisation du nouveau ECC est démontré dans la synthèse des para-et métacyclophanes en utilisant soit la métathèse de fermeture de cycle (RCM) ou couplage de Glaser-Hay.

Mots clés : paracyclophanes, Metacyclophane, Glaser-Hay, métathèse d'oléfine par fermeture de cycle, éléments directeurs chiraux.

## Summary

Macrocycles have long attracted the attention of chemists. Despite that interest, few general and efficient methods for the construction of macrocycles have been developed. Recently our group has developed a research program aimed at developing novel routes towards the synthesis of paracyclophanes and the present thesis details the most recent efforts in this area. Traditionally, the synthesis of rigid paracyclophanes is aided by the installation of functional groups capable of controlling the solution state structure of the molecules (ie. a conformational control element (CCE)). However, this auxiliary-like approach requires that the CCE be readily installed prior to macrocyclization and easily removed following the cyclization. In the present thesis describes an alternative method to guiding difficult macrocyclizations through the use of additives as CCEs is described. The additives are N-alkylated aromatic heterocycles that are cheap, easily prepared and can be easily added to a reaction mixture and removed following the macrocyclization through simple precipitation and filtration. In addition, the CCEs are recyclable. The use of the new CCEs is demonstrated in the synthesis of para- and metacyclophanes using either ring closing metathesis (RCM) or Glaser-Hay couplings.

**Key Words:** paracyclophanes, metacyclophane, Glaser-Hay, ring closing olefin metathesis, conformational control element.

## Table des matières

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>I</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTE DES SCHÉMAS .....</b>	<b>VI</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>XI</b>
<b>CHAPITRE 1 : LES MACROCYCLES.....</b>	<b>1</b>
1.1 LE CHAMP D'APPLICATION GÉNÉRAL DES MACROCYCLES UTILISÉS EN INDUSTRIE .....	1
1.1.1 <i>L'industrie pharmaceutique.....</i>	1
1.1.2 <i>L'industrie des cosmétiques.....</i>	2
1.1.3 <i>L'industrie agroalimentaire et domestique .....</i>	3
1.2 LA NOMENCLATURE DE LA FAMILLE DES CYCLOPHANES .....	5
1.3 LES DIFFICULTÉS RENCONTRÉES LORS DE LA SYNTHÈSE DE MACROCYCLES .....	7
1.3.1 <i>Introduction.....</i>	7
1.3.2 <i>Les effets de température .....</i>	10
1.3.4 <i>La rigidité de cycle .....</i>	11
1.3.3 <i>La tension de cycle.....</i>	12
1.4 MÉTHODES COURANTES DE FERMETURE DE MACROCYCLES .....	14
1.4.1 <i>La macrolactonisation.....</i>	15
1.4.2 <i>Le couplage de Glaser-Hay.....</i>	17
1.4.3 <i>La Métathèse d'oléfines .....</i>	20
1.4.3.1 Les différents catalyseurs de métathèse d'oléfines.....	23
1.4.3.2 Les catalyseurs de métathèse d'oléfines à base de ruthénium .....	24
1.4.3.3 Stratégie de jonction d'oléfines plurisubstituées par métathèse: la métathèse de fermeture de cycle par relais (RRCM, Relay Ring Closing Metathesis) .....	28
1.5 DIFFÉRENTES MACROCYCLISATIONS PAR RCM UTILISANT DES ÉLÉMENTS DE CONTRÔLE DE CONFORMATION (ECC).....	31
1.5.1 <i>La synthèse de cyclophane de Fuchs.....</i>	31
1.5.2 <i>La synthèse de cyclophane de Shair .....</i>	32
1.5.3 <i>La synthèse de cyclophane de Suzuki.....</i>	33
1.5.4 <i>La synthèse de cyclophane de Collins.....</i>	34
1.5.5 <i>Application des auxiliaires Collins par Bo Liu à la synthèse d'un cyclophane .....</i>	35
1.6 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....	36
<b>CHAPITRE 2 SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DES ÉLÉMENTS DE CONTRÔLE DE CONFORMATION (ECC) DE TYPE N-HÉTÉROCYCLE CATIONIQUE .....</b>	<b>38</b>
2.1 SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR ALCÉNIQUE DE LA RCM; MÉTHYL-2,5-DI-(4-HEXENYL-1-OXY)-BENZOATE 105 .....	39
2.2 SYNTHÈSE DES ECCS DE TYPE PYRIDINIUM, QUINOLINIUM ET PHÉNANTHRIDIUM.....	40
2.2.1 <i>Synthèse des sels de pyridinium avec différents contre-ion .....</i>	40
2.2.2 <i>Synthèse générale des ECC .....</i>	41
2.2.3 <i>Synthèse des ECC de type pyridinium avec différents groupements N-alkyles ....</i>	44
2.3 MÉTHODE GÉNÉRALE DE FERMETURE DE MACROCYCLE PAR RCM ET RÉSULTATS OBTENUS À L'AIDE DES DIFFÉRENTS ECC .....	45

2.4	CONCLUSION DE L'OPTIMISATION DES ECCs CATIONIQUES .....	51
<b>CHAPITRE 3 EXPLORATION DU CHAMP D'APPLICATION DES ECC CATIONIQUES</b>		
<b>53</b>		
3.1	SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTS SUBSTRATS ALCÉNIQUES PRÉCURSEURS DE LA MACROCYCLISATION PAR RCM.....	53
3.2	MÉTHODE GÉNÉRALE DE MACROCYCLISATION PAR RCM ET RÉSULTATS OBTENUS LORS DE LA FERMETURE DES DIFFÉRENTS SUBSTRATS .....	57
3.3	ÉTUDES DE L'EFFET DE LA CONCENTRATION SUR LE RENDEMENT OBTENU DE MACROCYCLISATION EN PRÉSENCE D'ECC DE TYPE QUINOLINIUM ET LEUR RECYCLABILITÉ.....	61
3.3	CHAMP D'APPLICATION DES ECC EN UTILISANT LA RÉACTION DE GLASER-HAY.....	63
3.3.1	<i>Synthèse des différents substrats précurseurs alcyniques de la macrocyclisation par le couplage de Glaser-Hay.....</i>	64
3.3.2	<i>Méthode générale de fermeture de macrocycle par couplage de Glaser-Hay et résultats obtenus lors de la fermeture des différents substrats.....</i>	65
3.4	CONCLUSION SUR LE CHAMP D'APPLICATION DES ECC DE TYPE QUINOLINIUM .....	68
ANNEXE I: PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES ET SPECTRES RMN:.....		A1-1

## Liste des Figures

FIGURE 1 STRUCTURE DE L'ÉRYTHROMYCINE, MÉDICAMENT UTILISÉ COMME SUBSTITUT À LA PÉNICILLINE G. ....	1
FIGURE 2 TACROLIMUS, UN MACROCYCLE NATUREL ET SON ANALOGUE SEMI-SYNTHÉTIQUE PIMECROLIMUS .....	5
FIGURE 3 LA NOMENCLATURE DES CYCLOPHANES .....	6
FIGURE 4 STRUCTURE DE LA LONGITHORONE C ET DU LONGITHOROL B.....	7
FIGURE 5 DIFFÉRENTES VOIES POSSIBLES LORS D'UNE RÉACTION DE FERMETURE DE MACROCYCLE. LA MÉTATHÈSE DE FERMETURE DE CYCLE EST PRISE À FIN D'EXEMPLE SEULEMENT .....	8
FIGURE 6 EXEMPLE DE TENSION DE CYCLE, LE NOYAU AROMATIQUE EST FORCÉ DANS UNE CONFORMATION BATEAU .....	12
FIGURE 7 FIGURE GÉNÉRALE DE LA RÉACTION DE GLASER-HAY .....	17
FIGURE 8 ÉTAPE INITIALE DU MÉCANISME DE GLASER-HAY .....	18
FIGURE 9 MÉCANISME DE LA RÉACTION DE GLASER-HAY .....	19
FIGURE 11 CHAMP D'APPLICATION DES CATALYSEURS DE MÉTATHÈSE D'OLÉFINES .....	21
FIGURE 12 STRUCTURES DE CATALYSEURS DE MÉTATHÈSES À BASE DE CHROME 69, DE TUNGSTÈNE 70 ET DE MOLYBDÈNE 71 .....	24
FIGURE 13 STRUCTURES DE CATALYSEURS DE MÉTATHÈSE D'OLÉFINES À BASE DE RUTHÉNIIUM DE PREMIÈRE ET DE DEUXIÈME GÉNÉRATIONS.....	25
FIGURE 14 STRUCTURES DE CATALYSEURS DE MÉTATHÈSE D'OLÉFINES MODIFIÉS PAR HOVEYDA ET BLECHERT .....	25
FIGURE 15 MÉCANISME DE MÉTATHÈSE DE FERMETURE DE MACROCYCLE PAR RELAIS .....	30
FIGURE 16 ILLUSTRATION GÉNÉRALE D'UN ÉLÉMENT DE CONTRÔLE DE CONFORMATION UTILISÉ POUR EFFECTUER LA MACROCYCLISATION D'UN CYCLOPHANE. LA PASTILLE CENTRALE REPRÉSENTE LE NOYAU AROMATIQUE, LES DEUX CERCLES TERMINAUX SONT LES CARBONES À JOINDRE .....	31
FIGURE 17 INTERACTIONS QUADRIPOLAIRE ENTRE UN NOYAU BENZÉNIQUE ET UN PENTAFLUOROARYLE, CALCULÉ PAR MODÉLISATION MOLÉCULAIRE. REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE L'ORTHOGONALITÉ DE L'AUXILIAIRE PERFLUORÉ ET DU NOYAU AROMATIQUE .....	35
FIGURE 18 EXPÉRIENCES DE CONCENTRATION DE LA MACROCYCLISATION ET RECYCLABILITÉ DES ECC .....	62
FIGURE 19 ILLUSTRATION GÉNÉRALE DE FERMETURE D'UN MACROCYCLE PAR LE COUPLAGE DE GLASER-HAY .....	63



## LISTE DES SCHÉMAS

SCHÉMA 1 EFFET DE LA TEMPÉRATURE LORS D'UNE RÉACTION DE MÉTATHÈSE DE FERMETURE MACROCYCLIQUE .....	11
SCHÉMA 2 EXEMPLE DE DIFFICULTÉ RENCONTRÉ LORS DE LA SYNTHÈSE D'UN MACROCYCLE RIGIDE	9
SCHÉMA 3 EXEMPLE DE SYNTHÈSE D'UN MACROCYCLE TENDU .....	14
SCHÉMA 4 EXEMPLE DE DOUBLE MACROLACTONISATION SUIVANT LA MÉTHODE DE YAMAGUCHI POUR FORMER UN TERPHENYLOPHANE .....	16
SCHÉMA 5 EXEMPLE DE FERMETURE DE PARACYCLOPHANE PAR LE COUPLAGE DE GLASER-HAY. .	20
SCHÉMA 6 MÉCANISME DE LA RCM AVEC LE CATALYSEUR DE GRUBBS I .....	22
SCHÉMA 7 PREMIER EXEMPLE DE FERMETURE DE MACROCYCLE PAR RCM .....	27
SCHÉMA 8 EXEMPLE D'UNE MÉTATHÈSE DE FERMETURE DE CYCLE PAR RELAIS .....	29
SCHÉMA 9 UTILISATION D'UN ÉTHER SILYLÉ COMME ECC POUR PROMOUVOIR LA MACROCYCLISATION D'UN CYCLOPHANE PAR LA RÉACTION DE RCM .....	32
SCHÉMA 10 UTILISATION DES INTERACTIONS 1,3-DIAXIALES POUR ARRIVER À FERMER LE MACROCYCLE PAR UNE RÉACTION DE MÉTATHÈSE ÈNE-YNE .....	33
SCHÉMA 11 UTILISATION D'ECC DE TYPE SULFOXIDE POUR ARRIVER À CYCLISER DES PONTS ANSA TRÈS RIGIDES CONTENANT TROIS OLÉFINES .....	34
SCHÉMA 12 EXEMPLE D'UNE UTILISATION D'UN ECC COLLINS DE PREMIÈRE GÉNÉRATION DANS LE BUT DE SYNTHÉTISER UN CYCLOPHANE MACROCYCLIQUE NATUREL .....	36
SCHÉMA 13 MACROCYCLISATION D'UN [12]PARACYCLOPHANE PAR RCM EN UTILISANT UN ECC PERFLUORÉ COMME AUXILIAIRE .....	39
SCHÉMA 14. SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR DU MACROCYCLE [12]PARACYCLOPHANE 108; MÉTHYL- 2,5-DI-(4-HEXENYL-1-OXY)-BENZOATE 105 .....	40
SCHÉMA 15. SYNTHÈSE DES ECC DE TYPE <i>N</i> -MÉTHYLPYRIDINIUM AVEC VARIATION AU NIVEAU DU CONTRE ION .....	41
SCHÉMA 16 SYNTHÈSE D'ECC AVEC UN PETIT GROUPEMENT ÉLECTROATTRACTEUR .....	42
SCHÉMA 17 SYNTHÈSE DES ECC PORTANT DIFFÉRENTS GROUPES <i>N</i> -ALKYLES .....	44
SCHÉMA 18 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR MACROCYCLIQUE POUR LA RCM QUI NE PORTE PAS D'ESTER .....	53
SCHÉMA 19 SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR DE MACROCYCLISATION POUR LA RCM PORTANT UN NOYAU AROMATIQUE POLYSUBSTITUÉ .....	54
SCHÉMA 20 SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR DE MACROCYCLISATION POUR LA RCM PORTANT DEUX CHAÎNES ALCÉNIQUES DE GRANDEURS DIFFÉRENTES .....	56
SCHÉMA 21 SYNTHÈSE DU 1,4-DI(6-HEPTÉNYLOXY)BENZOATE DE MÉTHYLE .....	57

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 QUELQUES MACROCYCLES UTILISÉS EN INDUSTRIE.....	3
TABLE 2 SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTS ECC CATIONIQUES À ÊTRE ÉVALUÉS .....	43
TABLEAU 3. RÉSULTATS OBTENUS À L'AIDE DES DIFFÉRENTS ECC EN UTILISANT LA MÉTHODE GÉNÉRALE DE FERMETURE DE MACROCYCLE PAR RCM.....	46
TABLEAU 4 INVESTIGATION DE LA QUANTITÉ D'ECC OPTIMALE POUR PERFORMER LA MACROCYCLISATION.....	50
TABLEAU 5 SYNTHÈSE DES DEUX PRÉCURSEURS DE MACROCYCLISATION POUR LA RCM DONT LES CHAÎNES ALCÉNIQUES SONT POSITIONNÉES EN MÉTA L'UNE PAR RAPPORT À L'AUTRE.....	55
TABLEAU 6 EXPLORATION DU CHAMP D'APPLICATION DU ECC 128 POUR LA MACROCYCLISATION PAR LA RÉACTION DE RCM.....	58
TABLEAU 7 SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS ALCYNIQUES POUR LA MACROCYCLISATION PAR LE COUPLAGE DE GLASER-HAY .....	64
TABLEAU 8 RÉSULTATS OBTENUS LORS DE LA MACROCYCLISATION DES SUBSTRATS ALCYNIQUES PAR LA RÉACTION DE GLASER-HAY .....	66
TABLEAU 9 COMPARAISON ENTRE LE RENDEMENT OBTENU LORS DE LA MACROCYCLISATION DES SUBSTRATS DE TYPE METACYCLOPHANE ALCÉNIQUE ET ALCYNIQUE .....	68

## Liste des abréviations :

Ac	acétyle
aq	aqueux
ADMET	acyclic diene metathesis
bn	benzyle
bu	butyle
n-Buli	n-butyllithium
cat.	Catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cy	cyclohexyle
°C	Degré Celsius
$\Delta$	Chaleur
decomp.	décomposition
$\delta$	Déplacement chimique
°	Degré
d	doublet (en RMN)
DCM	Dichlorométhane
<i>d</i>	densité
dd	doublet de doublet (en RMN)
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DMAP	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthyl formamide
DMSO	diméthyl sulfoxyde
dt	doublet de triplet (en RMN)
r.d.	ratio diastéréotopique
e.e.	excès énantiomérique
ECC	élément de contrôle conformationnel
eq	équivalent
ESI	électro spray ionisation
Et <sub>3</sub> N	triéthylamine
Fw	formula weight
g	gramme
h	heure
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	hertz

iPr	isopropyl
<i>J</i>	constante de couplage
<i>k</i>	constante
<i>M</i>	molaire
<i>m</i>	multiplet (en RMN)
<i>m</i>	méta
me	méthyle
m/e	rapport masse / charge
Mes	mesityl
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mM	millimolaire
mmol	millimole
mol	mole
mol%	pourcentage molaire
MS	mass spectrometry
<i>o</i>	ortho
oligo	oligomère
Ph	phényle
<i>p</i>	para
$\pi$	électron $\pi$
<i>q</i>	quadruplet (en RMN)
quint	quintuplet (en RMN)
R	groupement générale
RMN	résonance magnétique nucléaire
RCM	ring closing metathesis
ROMP	ring opening metathesis polymerization
RRCM	relay ring closing metathesis
tp	température pièce
s	singulet (en RMN)
t	triplet (en RMN)
TBS	tertbutyldimethylsilyl
TBDPS	tertbutyldiphenylsilyl

TIPS	triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tétraméthyléthylènediamine
THF	tétrahydrofurane
Ts	Tosyl
V	volume
X	Halogène

## Remerciements

En premier lieu, je désire remercier mon directeur de recherche le Professeur Shawn Collins. Merci de m'avoir accueilli et de m'avoir fait confiance, un biochimiste dépourvu d'expérience en chimie de synthèse. Ton attitude positive constante rend l'atmosphère du groupe très plaisante. Enfin, merci d'avoir corrigé mon mémoire et de m'avoir gardé dans ton laboratoire après ma maîtrise dans ces temps de récessions difficiles. Merci pour tout.

Je remercie mon père Gilles et ma mère Danielle de m'avoir supporté tout au long de mes études et encouragé à poursuivre dans ce que j'aimais. Merci pour les heures que vous avez passées à m'aider lorsque j'en avais besoin. Vous avez cru en moi et je n'aurais probablement pas atteint ce niveau sans votre aide. Merci beaucoup. J'aimerais aussi saluer mon frère Étienne.

J'aimerais de plus remercier mon amour Audrey, tu as passé à travers les longues heures de travail avec (ou sans) moi. Merci de m'avoir encouragé à persévérer dans ce que j'aime et pour toutes les petites attentions que tu me portes, elles m'ont permis de garder un bon moral.

Ensuite, j'aimerais remercier tous les membres du groupe Collins avec qui j'ai eu la chance de travailler. J'aimerais donc remercier Julie Côté avec qui j'ai passé mes soirées à discuter. Brice (Bruce ou Brian) Stenne avec qui j'ai passé ma première année de maîtrise à discuter, placoter, me plaindre, me chicaner et tous les hauts et les bas auxquels j'ai fait face. Alain Grandbois, dès le premier jour tu as vu un potentiel pour me faire des coups. Bien que tu m'ais fait fâché à plusieurs reprises on s'est bien fait rire, merci pour l'ambiance que tu as créée dans l'année que nous avons passée ensemble. Merci ensuite à Augusto Hernandez, avec qui j'ai pu jaser et donner une raison d'être à mon futon. Merci à Alexandre Jacques qui a fait un bref, mais important passage dans le groupe, car tu as vite appris et tu m'as permis de finir le projet rapidement pour produire la publication. Te voir manger du homard pour la première fois était très drôle. Merci à Michael Muholland pour les conversations et l'alcool. Merci à Marie(ou Mario)-Ève Mayer et Tatiana Le Gall qui m'ont côtoyé pendant un an au sein du groupe. Finalement merci à Anne-Catherine Bedard (ou Anna Bedford) avec qui j'ai eu la chance de travailler dans les derniers instants de ma maîtrise et avec qui j'ai pu avoir de très intéressantes conversations. Anna Vlassova, tu as amené une super atmosphère dans le labo. Merci encore à tous.

Merci à au groupe Charrette pour les discussions, les soirées littéraires et autres. Merci aussi à Étienne Chenard pour les diverses

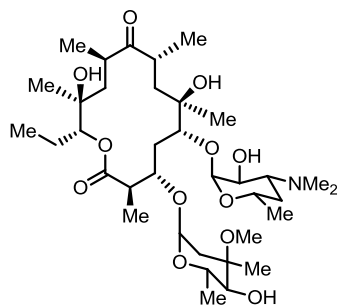
discussions. Merci à tous les services de l'université qui permettent un si bon fonctionnement et une qualité de travail exceptionnel notamment le service de RMN, spectrométrie de masse et chimie combinatoire. Merci à mes amis ma famille et à tous ceux que je n'ai pas nommés et qui m'ont côtoyés.

## Chapitre 1 : Les macrocycles

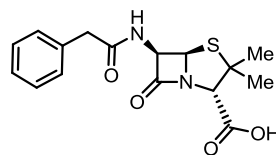
### 1.1 Le champ d'application général des macrocycles utilisés en industrie

#### 1.1.1 L'industrie pharmaceutique

En 2005, plus de trois mille produits naturels ou métabolites secondaires répertoriés comme ayant une activité biologique possédaient un motif macrocyclique dans leur structure<sup>1</sup>. Il est donc évident que les macrocycles sont une classe de molécules possédant des attraits intéressants pour les compagnies pharmaceutiques. Plusieurs macrocycles sont utilisés en médecine, un exemples est présentés ci-dessous (Figure 1). Les macrocycles sont des molécules complexes tant au niveau du nombre de groupes fonctionnels qu'ils peuvent porter (due à leur grosseur), mais aussi au niveau de leur arrangement spatial plus flexible. L'érythromycine **1** est une macrolactone à 14 chaînons possédant une activité de bactéricide. Elle est souvent utilisée comme remplacement chez les patients allergiques à la pénicilline **2**<sup>2</sup>.



Erythromycine **1**



Penicilline G **2**

**Figure 1. Structure de l'érythromycine, médicament utilisé comme substitut à la pénicilline G.**

Le deuxième exemple de macrocycle utilisé par les compagnies pharmaceutiques est la vancomycine **3** (Tableau 1, Numéro 1). Ce

<sup>1</sup> Wessjohann, L. A.; Ruijter, Garcia-Rivera, E. D., Brandt, W. *Mol. Diversity*, **2005**, 9, 171.

<sup>2</sup> Trevor, A. J.; Masters, S. B.; Katzung, B. G. *Pharmacology Examination and Board Review 9th ed.*; McGraw-Hill Medical, 2010.



médicament a été mis en marché par Eli Lilly en 1958 et possède plusieurs motifs de macrocycles dans sa structure, dont un motif biaryle possédant une chiralité axiale. La vancomycine **3** est utilisée pour combattre les infections bactériennes gram-positives dans le cas spécifique où les infections sont menaçantes pour la vie du patient et que les autres traitements ont échoué<sup>3</sup>.

La caspofungine **4** est un autre macrocycle complexe utilisé par les compagnies pharmaceutiques (Tableau 1, Numéro 2). Elle est un fongicide qui provient de la fermentation de différentes bactéries de type aspergille. Sa cible thérapeutique est une enzyme qui a une fonction dans la structure de la paroi cellulaire<sup>4</sup>.

BILN 2061 **5** est un macrocycle inhibiteur de la HCV NS3 protéase<sup>5</sup> (Tableau 1, Numéro 3). La flexibilité de ce macrocycle lui permet de s'adapter à la forme complexe de la poche enzymatique de la protéase. Ce macrocycle est capable de se lier à sa cible biologique avec une efficacité supérieure à toute autre molécule acyclique analysée. Il a été démontré que son activité accrue est due au fait que la poche enzymatique cible est peu profonde et plutôt large. La structure du macrocycle lui permet de se déposer sur toute la surface de cette poche enzymatique et de l'inhiber mieux que toute autre molécule non macrocyclique<sup>10</sup>.

### 1.1.2 L'industrie des cosmétiques

Les macrocycles sont aussi utilisés par les compagnies cosmétiques (Tableau 1, Numéro 3). Plusieurs parfums macrocycliques existent et la muscone **6** et la civetone **7** sont deux exemples de cétones macrocycliques.

<sup>3</sup> a) Small P. M., Chambers H. F. *Antimicrob Agents Chemother* **1990**, 34, 1227. b) Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M., Picazo J. *J. Clin. Infect. Dis.* 1999, 29, 1171.

<sup>4</sup> a) Gigolashvili T. *Cancer Practice* **1999**, 7, 157. b) Del Poeta M.; Cruz M. C.; Cardenas M. E.; Perfect J. R.; Heitman. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 739.

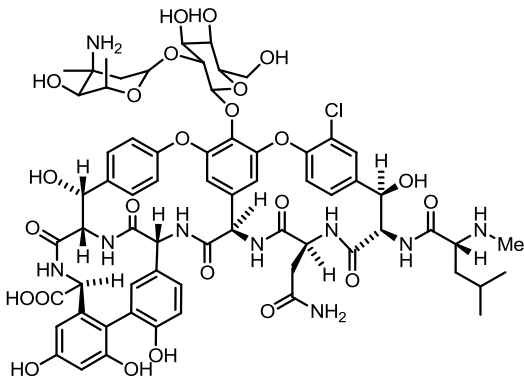
<sup>5</sup> Llinas-Brunet, M.; Bailey, M. D.; Bolger, G.; Brochu, C.; Faucher, A.-M.; Ferland, J. M.; Garneau, M.; Ghirelli, E.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Halmos, T.; Lapeyre-Paquette, N.; Liard, F.; Poirier, M.; Rheume, M.; Tsantrizos, Y. S.; Lamarre, D. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1605.

Ce sont deux parfums produits à la tonne chaque année<sup>6,7</sup> Plusieurs autres macrocycles sont utilisés par l'industrie cosmétique<sup>8</sup>.

### 1.1.3 L'industrie agroalimentaire et domestique

Certains macrocycles sont aussi utilisés en tant que pesticides. L'abamectine **8** est une macrolactone à 15 chaînons qui est utilisé comme insecticide notamment pour se débarrasser des araignées et des coquerelles<sup>9</sup> (Tableau 1, Numéro 5).

**Tableau 1. Quelques macrocycles utilisés en industrie**

Numéro	Macrocycle	Description
1	 <p>Vancomycine <b>3</b></p>	Antibiotique utilisé comme traitement de dernier recours

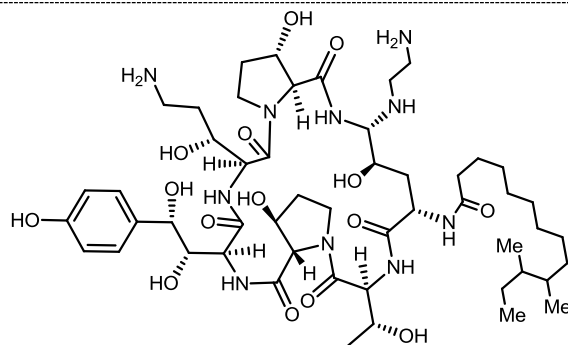
<sup>6</sup> Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6086.

<sup>7</sup> Kamat, V. P.; Hagiwara, H.; Katsumi, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 4397.

<sup>8</sup> Pour une revue non exhaustive sur les muscs macrocycliques: Williams, S. A. *Synthesis*. **1999**, 10, 1707.

<sup>9</sup> a) Chiasson H.; Bostanian N. J.; Vincent C. *J. Econ. Entomol.* **2004**, 97, 1373. b) Ishaaya I.; Kontsedalov S.; Horowitz A R. *Pest Manage. Sci.* **2002**, 58, 1091.

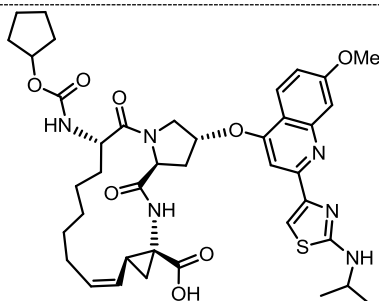
2



Fongicide naturel

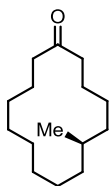
Caspofongine 4

3

Inhibiteur de la HCV  
NS3 protéase.

BILN 2061 5

4



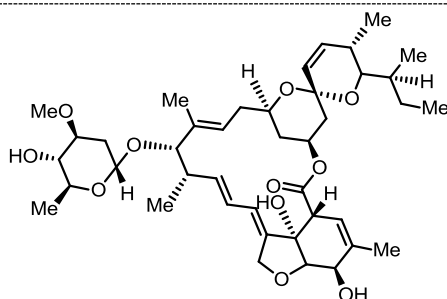
Muscone 6



Civetone 7

Parfums

5

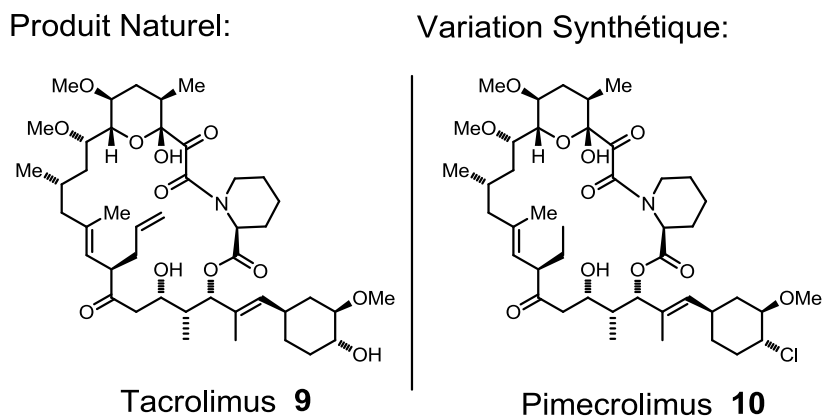


Abamectine 8

Insecticide

De façon générale, la complexité d'un macrocycle lui confère un potentiel intéressant dans le domaine biologique, mais elle pose en même

temps un défi synthétique important. Ceci devient évident lorsqu'on remarque que la grande majorité des macrocycles utilisés comme médicament sont totalement de source naturelle comme le tacrolimus **9** (Figure 2). Ceux qui ont été modifiés ne présentent qu'une légère modification par rapport à leur analogue naturel comme pour le pimecrolimus **10**<sup>10</sup>, un analogue semi-synthétique du tacrolimus **9**, où un groupement allyle en position alpha de la cétone est remplacé par un groupement éthyle et un hydroxyle est remplacé par un chlore sur le cyclohexyl. Par comparaison avec les macrocycles, environ la moitié des petites molécules utilisées comme médicament sont synthétiques ou semi-synthétiques<sup>9</sup>.



**Figure 2. Tacrolimus, un macrocycle naturel et son analogue semi-synthétique pimecrolimus**

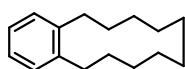
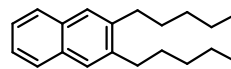
## 1.2 La nomenclature de la famille des cyclophanes

Les macrocycles mentionnés précédemment, à l'exception de la vancomycine **3**, ne possèdent pas de centre aromatique intégré dans la structure macrocyclique. Lorsqu'un centre aromatique fait partie intégrante d'un macrocycle, c'est-à-dire qu'au moins deux de ses carbones font partie du macrocycle, alors il se nomme cyclophane<sup>11</sup>.

<sup>10</sup> Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett N. K.. *Nat. Rev. Drug Discovery*. **2008**, 7, 608

<sup>11</sup> Cram, D. J.; Cram, M.A. *Acc. Chem.Res.* **1971**, 4, 204.

Lorsque l'on nomme ces composés, le nombre de carbones dans la chaîne linéaire qui relie les deux carbones aromatiques (nommée pont *ansa*) est mis entre deux crochets, suivi du type d'ancrage au niveau de l'aromatique. Un exemple de ceci pourrait être le [10]*orthocyclophane* **12** où le chiffre entre les crochets donne la longueur du pont *ansa*, soit 10 carbones (Figure 3). Le type d'ancrage au noyau aromatique est ensuite donné après le crochet, soit en *ortho*- pour l'exemple donné. Aussi, lorsque le centre aromatique est différent d'un noyau de type benzène, comme par exemple un naphthalène, celui-ci prendra le type de cycle en compte et suivant le type d'encrage, le type d'anneau aromatique est mentionné. Si on reprend l'exemple précédent, notre molécule serait maintenant un [10]*orthonaphtalénophane* **13** (Figure 3).

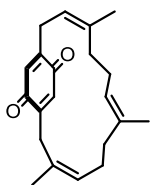
[10]*orthocyclophane* **12**[10]*orthonaphtalénophane* **13**

**Figure 3 La nomenclature des cyclophanes**

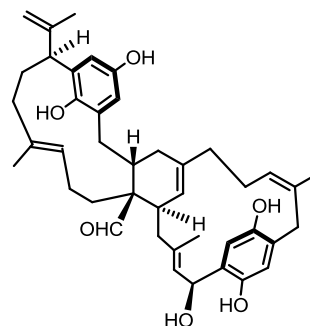
Un exemple de produit naturel démontrant le motif cyclophane serait la longithorone C **14**<sup>12</sup>. Elle est un [12]*paracyclophane* naturel isolé en 1997 d'un tunicate marin nommé *Aplidum Longithorax* par le groupe de Schmitz (Figure 4). Le longithorol B **15**<sup>13</sup> est constitué de un [10]*métacyclophane* et de un [12]*paracyclophane*, portés par une unité centrale commune.

<sup>12</sup> Fu, X.; Ferreira, F. J.; Schmitz, F. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1306.

<sup>13</sup> Fu, X.; Hossain, M. B.; Schmitz, F. J.; van der Helm, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3810.



Longithorone C 14



Longithorol B 15

**Figure 4 Structure de la longithorone C et du longithorol B**

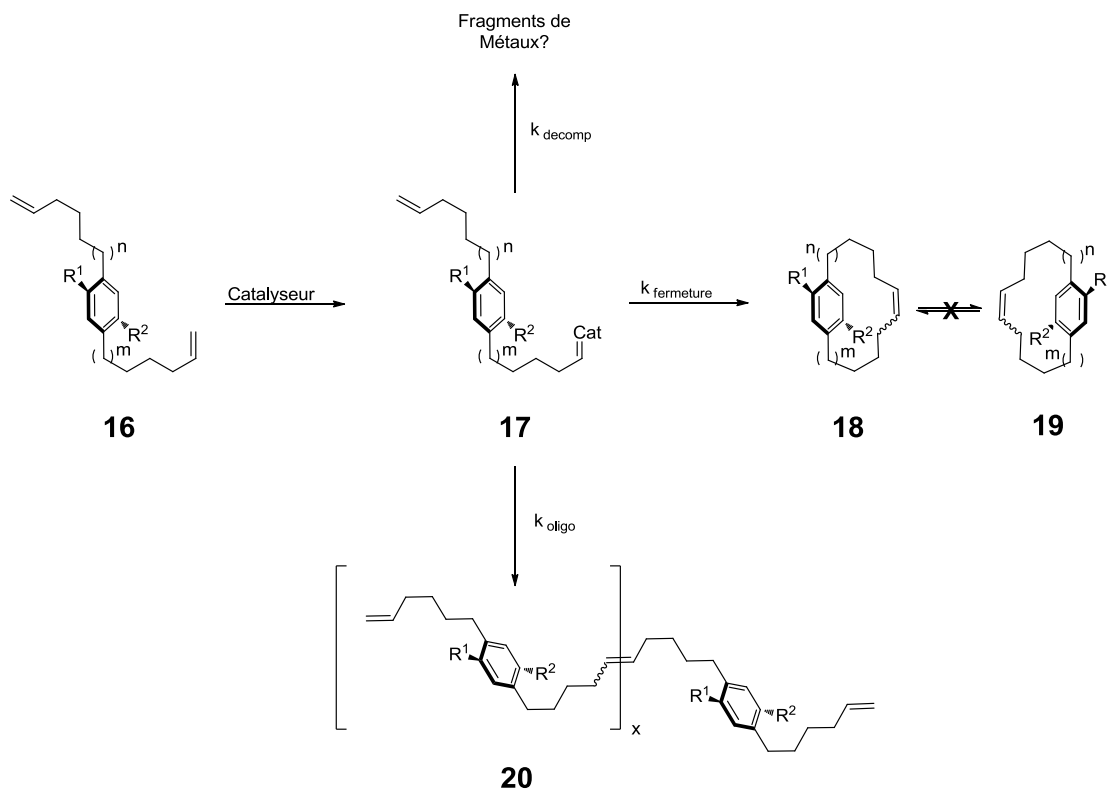
### 1.3 Les difficultés rencontrées lors de la synthèse de macrocycles

#### 1.3.1 Introduction

Peu de méthodes générales ont été développées dans le but de fermer un macrocycle en carbone<sup>10</sup>, c'est-à-dire un macrocycle où la chaîne macrocyclique est composée majoritairement de chaînons en carbone. Le problème majeur rencontré lors de la macrocyclisation de cycles carbonés, est la compétition entre la réaction intramoléculaire et la réaction intermoléculaire. La réaction intermoléculaire produit des dimères, des oligomères ou des polymères ( Figure 5). De façon générale, cette compétition est minimisée en diminuant la concentration du milieu réactionnel et en augmentant la température de celui-ci<sup>14</sup>. Bien que ces conditions aient été établies il y a très longtemps, elles restent aujourd'hui les méthodes connues les plus efficaces pour effectuer une macrocyclisation<sup>10</sup>. Cependant, des avancées ont été faites dans la macrocyclisation des cyclophanes où l'on est capable d'induire une conformation privilégiée de façon intramoléculaire pour favoriser la macrocyclisation (section 1.6).

<sup>14</sup> Ruggli, P. A. *Justus Liebigs Ann. chem.* **1912**, 392, 92.

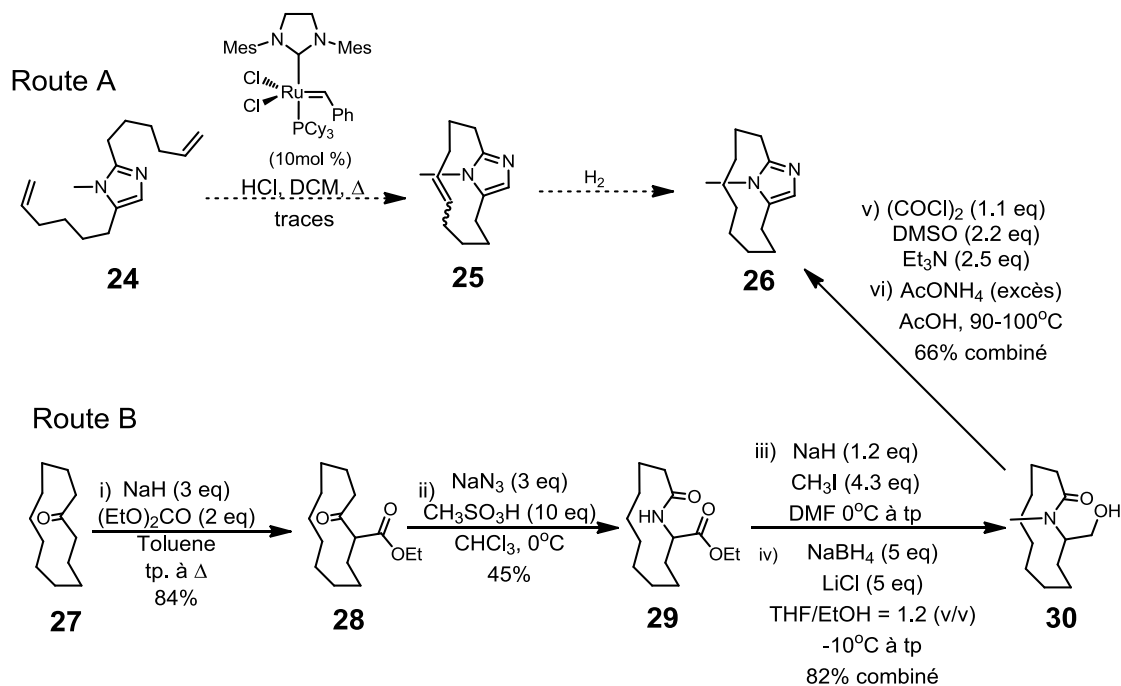
Le précurseur acyclique ne se replie pas de façon spontanée dans la conformation idéale pour permettre la fermeture de cycle, car ce repliement n'est pas favorisé entropiquement ( Figure 5). Donc, à température ambiante,



**Figure 5. Différentes voies possibles lors d'une réaction de fermeture de macrocycle. La métathèse de fermeture de cycle est prise à fin d'exemple seulement**

$k_{\text{oligo}}$ , une expression déterminant la vitesse de formation des oligomères, est généralement supérieur à  $k_{\text{fermeture}}$ , l'expression déterminant la vitesse de fermeture du cycle. L'approche la plus commune pour arriver à pallier ce problème consiste à augmenter la température du milieu réactionnel de façon à fournir l'énergie nécessaire au repliement du précurseur linéaire dans la conformation de précyclisation. Cependant, les catalyseurs métalliques utilisés ne sont pas tous stables pour une longue période de temps à température élevée, ce qui fait augmenter  $k_{\text{decomp}}$ . Somme toute, la fermeture de macrocycle carboné est un type de réaction très sensible et difficile à contrôler.

Dans la chimie des cyclophanes, la rigidité d'un cycle est définie par son manque de souplesse associé aux rotations possibles des liens sigma du pont *ansa*, ce qui restreint les mouvements possibles autour de l'aromatique (Schéma 1). Il n'est pas rare d'observer une restriction de rotation du pont *ansa* autour du noyau aromatique lorsque la chaîne du macrocycle possède la longueur minimum requise pour joindre les deux bouts.



**Schéma 1 Exemple de difficulté rencontré lors de la synthèse d'un macrocycle rigide**

La tension de cycle dans un macrocycle est définie par une déformation de la planarité du centre aromatique (Figure 6). Ceci est observé lorsque le pont *ansa* est trop court pour relier les deux extrémités du centre aromatique. Ainsi, la rigidité et la tension d'un cycle sont deux phénomènes qui posent une problématique pour la synthèse d'un cyclophane. Ces problèmes sont principalement retrouvés chez les paracyclophanes.



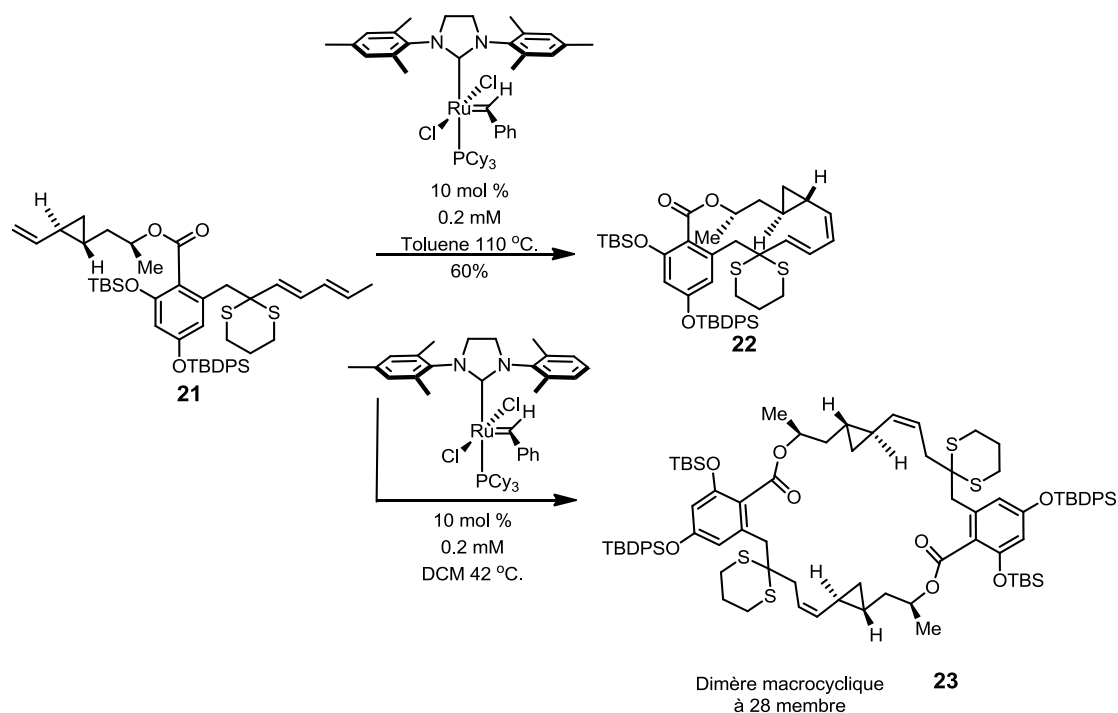
Dans la section suivante, l'effet de différentes conditions réactionnelles pour la macrocyclisation sera discuté.

### 1.3.2 Les effets de température

Le triène linéaire **21**, précurseur de la métathèse de fermeture macrocyclique, a été soumis aux conditions de métathèse d'alcène avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération dans le dichlorométhane à 42°C (Schéma 2). Danishefsky<sup>15</sup> a démontré que lorsque le précurseur linéaire est soumis à ces conditions, la grande majorité du produit observé a été le dimère macrocyclique à 28 chaînons **23**, même si c'est dans un milieu très dilué de 0.2 mM. D'un autre côté, le produit monomérique **22** a été obtenu dans un rendement de 60 % lorsque les conditions ont été légèrement modifiées, c'est-à-dire que le toluène a été substitué au dichlorométhane, ce qui permet d'augmenter la température à 110°. Il est avancé que la hausse de température aide la molécule à se placer dans une position favorable à la cyclisation, ce qui serait difficile à obtenir à température plus basse.

---

<sup>15</sup> K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky. *Tet. Lett.* **2003**, 44, 3297.



**Schéma 2** Effet de la température lors d'une réaction de métathèse de fermeture macrocyclique

### 1.3.4 La rigidité de cycle

Comme défini précédemment, dans un cyclophane, la rigidité de cycle n'engendre aucune distorsion des angles du cycle aromatique, ce dernier reste donc planaire contrairement à une tension de cycle, décrite à la section suivante. Par contre, ce phénomène impose de sérieuses restrictions de mouvement dans la molécule. Prenons comme exemple le [9]imidazolinophane **26** (Schéma 1). La synthèse initiale prévue par le groupe de recherche de Ishida<sup>16</sup> qui est démontré par la route A, prévoyait une simple métathèse d'alcène à partir du précurseur **24**. Cette route est la plus simple et la plus directe pour arriver au produit cyclisé. Malheureusement, il n'a pas été possible pour eux d'obtenir une quantité considérable du macrocycle **26** dans les conditions standard de

<sup>16</sup> Ishida, Y; Iwasa, E.; Matsuoka, Y.; Miyauchi, H.; Saigo, K. *Chem. Commun.* **2009**, 3401-3403

macrocyclisation. Ils ont donc été forcés de procéder par la route B. Cette route est beaucoup plus longue et fastidieuse, mais puisqu'aucune méthodologie générale ne permet d'arriver à ces motifs macrocycliques rigides via la réaction de métathèse d'oléfines, la route B est une stratégie relativement commune pour y arriver. Il s'agit de démarrer la synthèse à partir du précurseur déjà cyclisé qui sera modifié par de petites, mais nombreuses étapes qui auront pour but de construire le noyau aromatique. La rigidité d'un cyclophane est toutefois un élément très intéressant, car elle peut empêcher le pont *ansa* de tourner autour du noyau aromatique. Ceci procure un élément de chiralité planaire au cyclophane. Après avoir procédé à certaines analyses, les chercheurs du groupe de Ishida ont démontré que le [9]imidazolinophane **26** avait en effet ce type de propriété.

### 1.3.3 La tension de cycle

La tension de cycle est connue depuis longtemps déjà<sup>17</sup>. Elle est observée lorsque le pont *ansa* est trop court pour rejoindre les deux extrémités du centre aromatique et le noyau aromatique se plie alors dans une conformation bateau. L'angle créé est nommé  $\theta$  (Figure 6)<sup>17</sup>, il a été calculé à partir des spectres d'absorption UV par Allinger comme ayant une valeur maximale de 20°. Le [8]paracyclophane **31** est un exemple réel tiré de Cram qui montre l'image d'un noyau aromatique qui est plié sous la forme de la conformation bateau.



[8]paracyclophane **31**

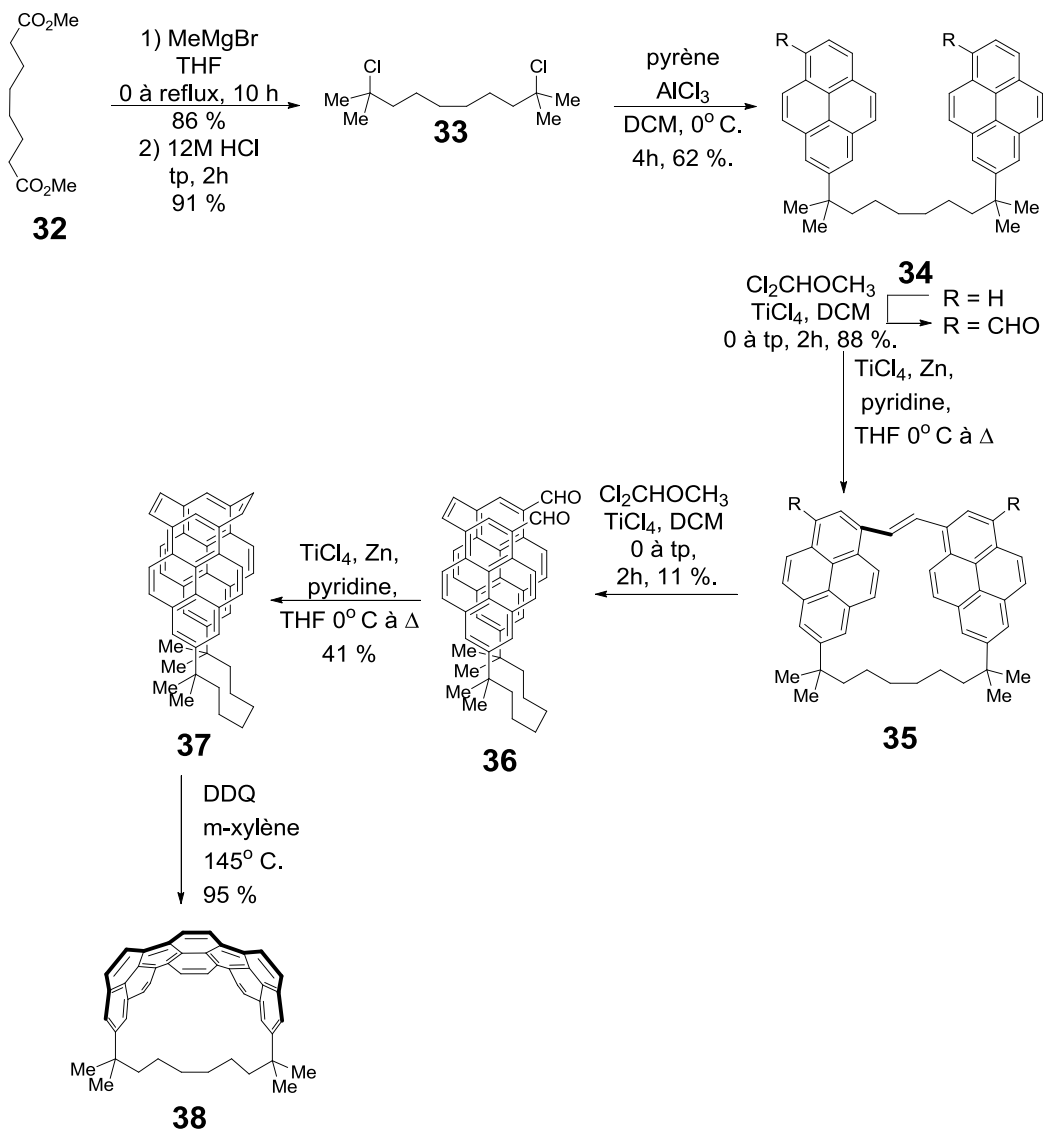
**Figure 6 Exemple de tension de cycle, le noyau aromatique est forcé dans une conformation bateau**

<sup>17</sup> N. L. Allinger, L. A. Freiberg, R. B. Hermann, and M. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1171.

La stratégie utilisée pour arriver à former un cycle tendu est la même que pour le problème de la rigidité, c'est-à-dire que le macrocycle est créé en premier sous une forme non tendue ou rigide et ensuite la tension est installée par une réaction intramoléculaire. L'exemple de Bodwell<sup>18</sup> démontre bien ce phénomène ainsi que la stratégie pour synthétiser de tels systèmes (Schéma 3). La synthèse débute par la formation en quelques étapes du macrocycle non tendu **35** en partant du précurseur acyclique **32**. Deux étapes similaires permettent de produire dans un rendement global de moins de 5 % le précurseur **37** du macrocycle tendu **38**. Une oxydation au DDQ permet de finaliser le macrocycle en formant les deux cycles aromatiques finaux.

---

<sup>18</sup> Merner, B. L.; Dawe, L. N.; Bodwell, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5487.



**Schéma 3. Exemple de synthèse d'un macrocycle tendu**

#### 1.4 Méthodes courantes de fermeture de macrocycles

Malgré ces difficultés, il existe différentes réactions pour lesquelles des conditions réactionnelles ont été développées dans le but de former des macrocycles. Trois d'entre elles sont brièvement présentées dans la prochaine section.

### 1.4.1 La macrolactonisation.

La réaction de macrolactonisation est connue depuis longtemps déjà. Il s'agit de cycliser un alcool avec un acide carboxylique. Dans la majorité des cas, une des deux fonctionnalités est activée pour permettre la cyclisation.

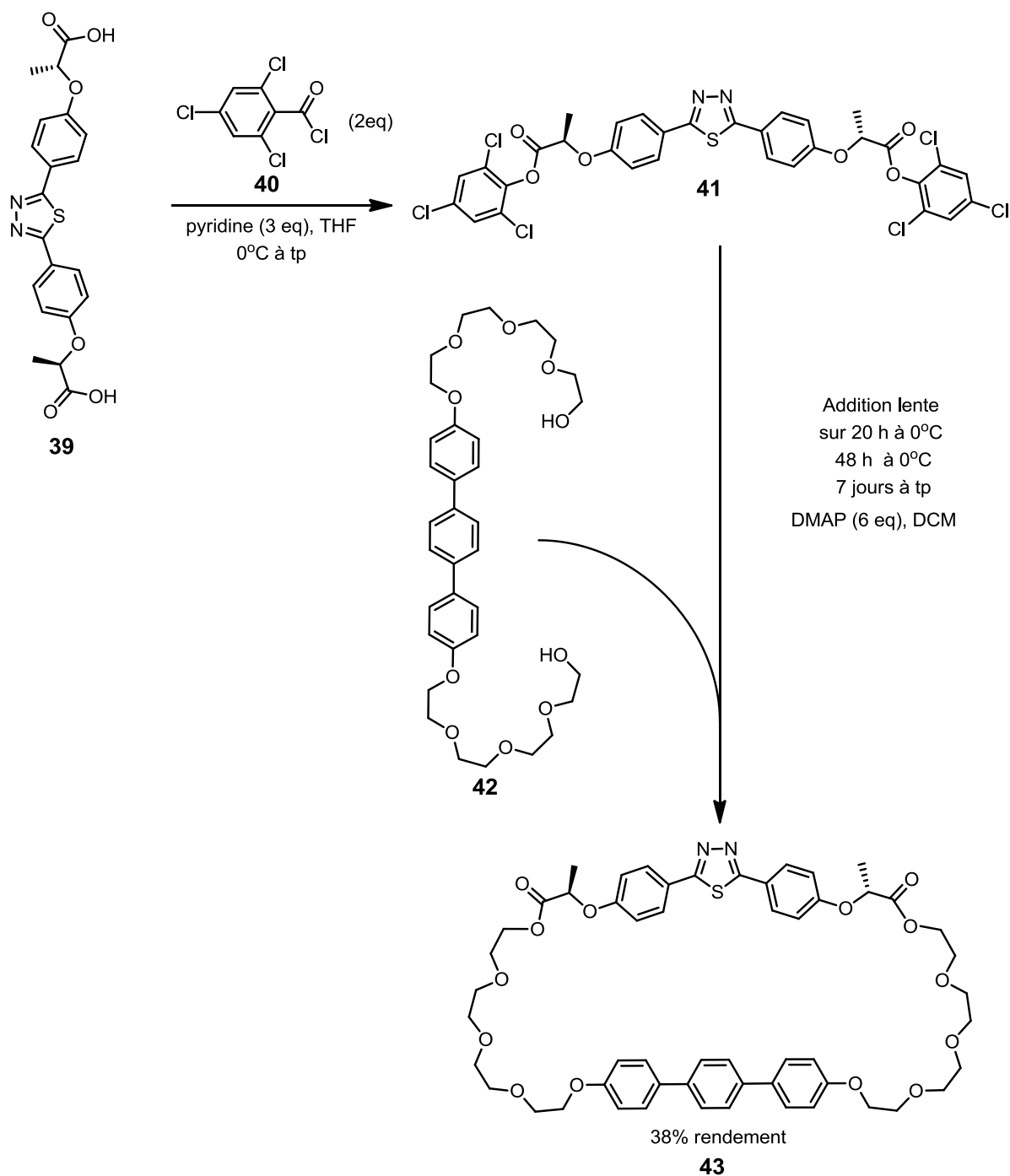
De nombreuses méthodes d'activation de l'alcool ou de l'acide ont été dérivées au fil des ans<sup>19</sup>. Certaines méthodes procèdent même à une double activation<sup>20</sup>, ce qui veut dire que l'alcool et l'acide sont simultanément activés. La méthode de macrolactonisation qui est la plus utilisée est celle développée par Yamaguchi. Cette méthode a été découverte en 1979<sup>21</sup>. La méthode de Yamaguchi utilise comme activateur le chloro-2,4,6-trichlorobenzoyl **40**. Une application intéressante de cette méthode a été publiée en 2005 par T. Hegmann *et al.*<sup>22</sup>. Son groupe de recherche a synthétisé des cristaux liquides contenant un motif paracyclophane à l'aide d'une double macrolactonisation de Yamaguchi (Schéma 4).

<sup>19</sup> Pour des revues sur la macrolactonisation a) David, O.; Messter J. N. W.; Bieraeugle, H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42(36), 4373; b) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911.

<sup>20</sup> Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 707

<sup>21</sup> Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

<sup>22</sup> T. Hegmann; B. Neumann; R. Wolf; C. Tschierske. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 1025.



**Schéma 4 Exemple de double macrolactonisation suivant la méthode de Yamaguchi pour former un terphenylophane**

### 1.4.2 Le couplage de Glaser-Hay

Le couplage de Glaser-Hay est une méthode pour faire des liens carbone-carbone entre deux alcynes terminaux<sup>23</sup> (Figure 7). C'est une méthode très efficace pour arriver à synthétiser rapidement des macrocycles possédant des alcynes. De plus, il est toujours possible de réduire les insaturations au niveau désiré<sup>24</sup>. La réaction de Glaser-Hay ne touche que les alcynes terminaux, car le catalyseur de cuivre qui va se complexer à l'alcyne doit remplacer le proton alcyne terminal pour que la réaction procède. Ceci rend donc le couplage très doux, car un lien alcyne-cuivre est très peu basique. Donc, très peu de groupements fonctionnels posent un problème lorsque cette réaction est planifiée dans une synthèse. Il est aussi important de remarquer qu'elle ne nécessite pas une atmosphère inerte. De plus, une simple oxydation du catalyseur par l'oxygène ambiant est normalement suffisante pour continuer le cycle catalytique et la présence d'humidité est tolérée. Certains mécanismes ont été postulés dans le passé<sup>25</sup>, mais malgré cela, aucune conclusion ferme ne peut en être dégagée. Par ailleurs, une avancée récente a été publiée au sujet du mécanisme de cette réaction illustré ci-dessous (Figure 8 et Figure 9)<sup>26</sup>.

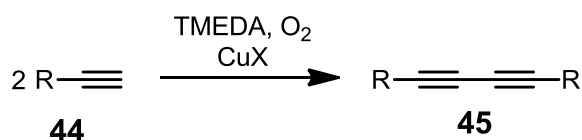


Figure 7. Figure générale de la réaction de Glaser-Hay

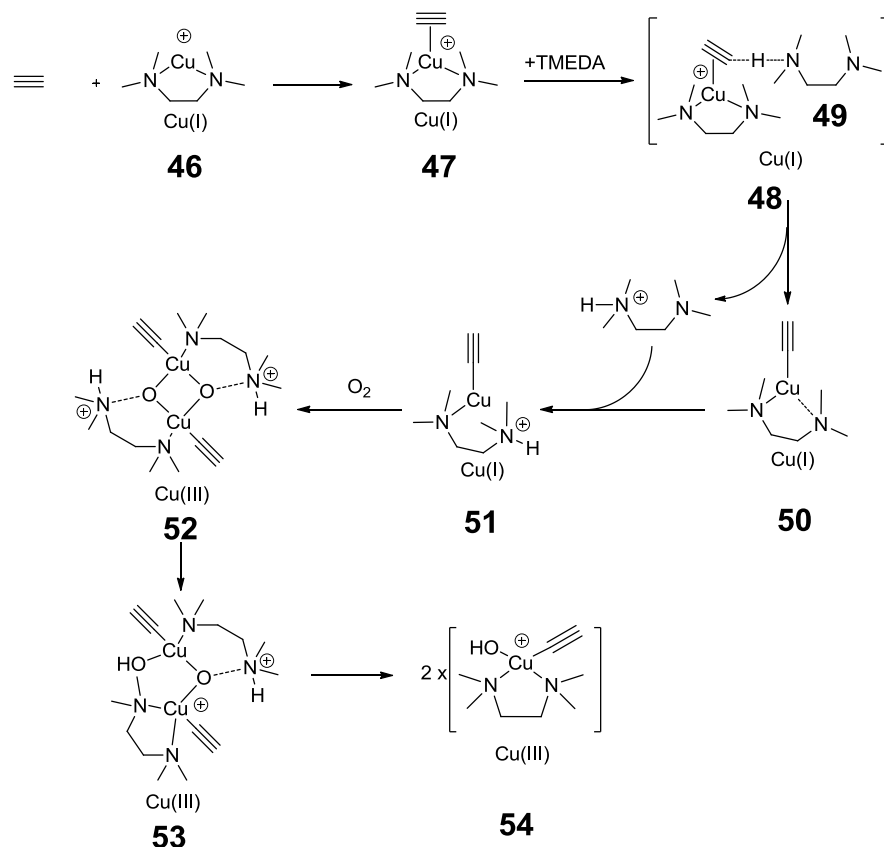
<sup>23</sup> Li, J.J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications 4<sup>th</sup> expanded ed.* Springer, 2009, 621.

<sup>24</sup> a) Christian L.; Christina M. *Org. Lett.* **2008**, 12, 2505. b) Ando, T.; Huynh Vu, M.; Yoshida S.; Takahashi, T. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46(3), 717. c) Yadav, J. S.; Reddy E. J.; Ramalingam, T. *New J. Chem.* **2001**, 25, 223.

<sup>25</sup> Bohlmann, F.; Schoenowsky, H.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1964**, 97, 794.

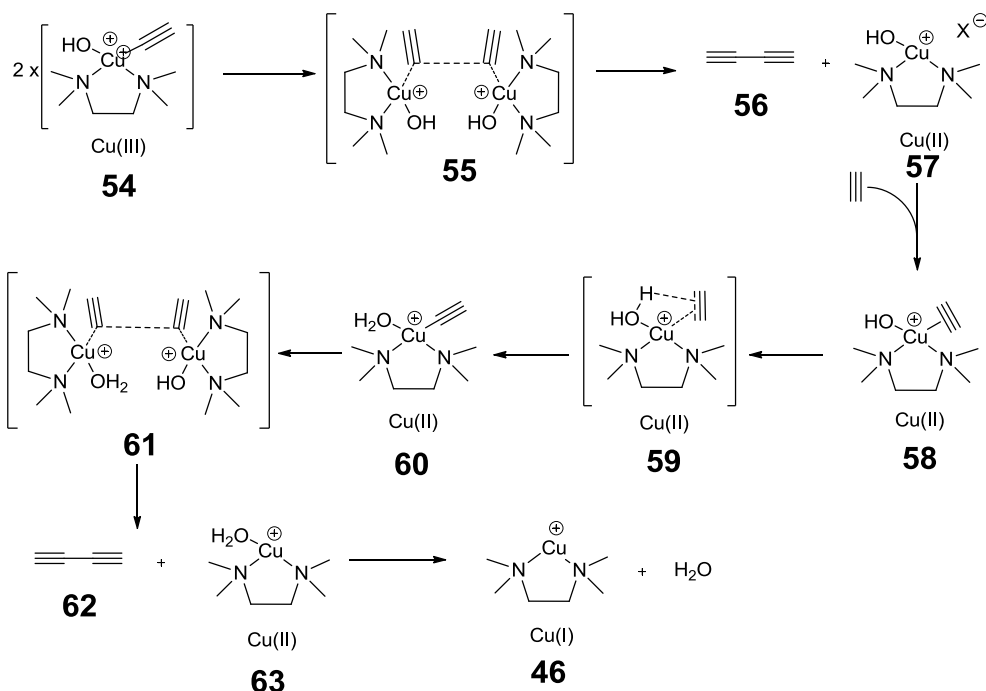
<sup>26</sup> Fomina, L.; Vazquez, B; E., Tkatchouk, E; S. Fomine, S. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 6741.





**Figure 8 Étape initiale du mécanisme de Glaser-Hay**

Le mécanisme débute par la coordination des électrons  $\pi$  de l'acétylène sur le cuivre (I) **46**. Cette coordination permet d'acidifier suffisamment le proton terminal de l'acétylène pour qu'il puisse se faire extirper par une amine secondaire **49**. Selon les calculs faits par Fomina<sup>26</sup>, le transfert de proton de l'acétylène coordonné au cuivre à une molécule de TMEDA autre que celle liée au cuivre serait favorisé au niveau thermodynamique et cinétique par rapport à la réaction intramoléculaire équivalente. Cependant, le transfert de proton à l'amine non coordonnée du complexe de cuivre est essentiel à l'oxydation subséquente. Une fois protonée, l'amine **51** va faire un pont hydrogène avec l'oxygène gazeux ce qui abaisse considérablement l'énergie d'activation de cette étape. L'oxygène gazeux oxyde le cuivre (I) **51** en cuivre (III) pour former le cycle à quatre chaînons **52** (Figure 8). Le complexe de cuivre (III) **52** se réarrange ensuite pour donner deux complexes de cuivres (III)-acétylène **54**.

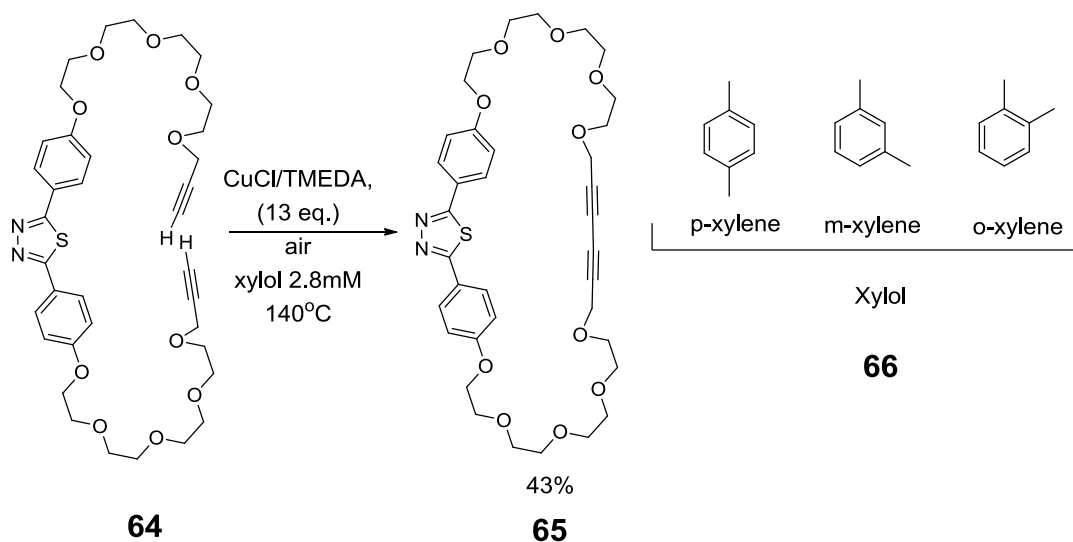


**Figure 9 Mécanisme proposé de la réaction de Glaser-Hay**

Ces deux complexes vont donc se rejoindre par le carbone anionique **55** de l'acétylène pour former le lien carbone-carbone **56** désiré et en même temps un complexe de cuivre (II)-hydroxy-TMEDA **51** est libéré (Figure 9). Ce cuivre (II) peut alors lier une nouvelle molécule d'acétylène et former **58**. Cette fois, le groupement hydroxyle arrache de façon intramoléculaire le proton acidifié de l'acétylène via **59** et **60**. Le complexe interagit ensuite avec un autre complexe identique **61** pour former le diacétylène désiré **62** qui résulte du couplage en suivant un mécanisme réactionnel très similaire que pour le cuivre (III) **54**. Cette fois, l'eau se détache du complexe, laissant derrière le complexe de cuivre (I) **46** initial.

Hegmann a publié un exemple intéressant de cette méthode de couplage dans le but de faire des paracyclophanes (Schéma 5)<sup>22</sup>. La macrocyclisation par ce couplage nécessite une température élevée de 140°C. Néanmoins, l'air s'est montré suffisant comme agent d'oxydation du complexe de cuivre. Le solvant utilisé dans cette cyclisation est le xylol (Schéma 5), qui est un solvant aromatique non-polaire qui possède un point

d'ébullition élevé. Ceci illustre un autre grand avantage de la réaction de Glaser-Hay, c'est-à-dire la polyvalence vis-à-vis des différents types de solvants. En effet, le solvant classique de ce type de couplage est la pyridine qui se complexe au cuivre pour le solubiliser. Par contre, l'ajout de TMEDA au milieu réactionnel rend la réaction possible dans presque tous les solvants organiques courants puisqu'il a une très bonne affinité avec le cuivre et le complexe résultant est soluble dans la majorité des solvants couramment utilisés. Les auteurs ont donc réussi à obtenir le macrocycle désiré **65** dans le xylol **66** dans un rendement de 43 % à partir du diyne **64** (Schéma 5).



**Schéma 5 Exemple de fermeture de paracyclophane par le couplage de Glaser-Hay.**

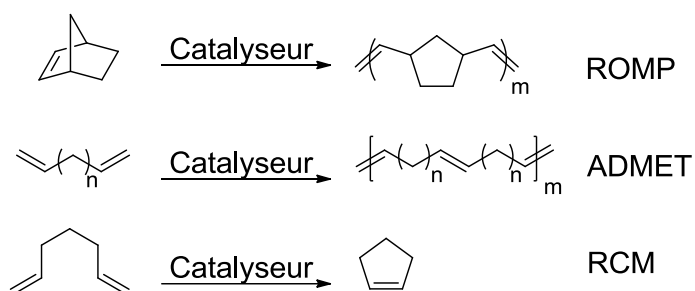
### 1.4.3 La métathèse d'oléfines

Depuis quelques années, la métathèse d'oléfines a acquis beaucoup d'importance en chimie de synthèse<sup>27</sup>. D'ailleurs, le prix Nobel de 2005 a été

<sup>27</sup> a) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003. b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. c) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 371. d) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. e) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. f) Ivin, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1. g) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243.

accordé aux professeurs Chauvin<sup>28</sup>, Schrock<sup>29</sup> et Grubbs<sup>30</sup> qui ont tous fait une contribution majeure à son développement.

Le champ d'application de la métathèse d'oléfines s'étend aux polymères par la réaction d'ouverture de cycle (ROMP, Ring Opening Metathesis Polymerization) ou par métathèse croisée de diènes acycliques (ADMET, Acyclic Diene METathesis) (Figure 10). Plus important pour le sujet de ce mémoire, elle est aussi utilisée en synthèse organique pour faire la fermeture de cycles (RCM, Ring Closing Metathesis)<sup>31</sup>.



**Figure 10** Champ d'application des catalyseurs de métathèse d'oléfines

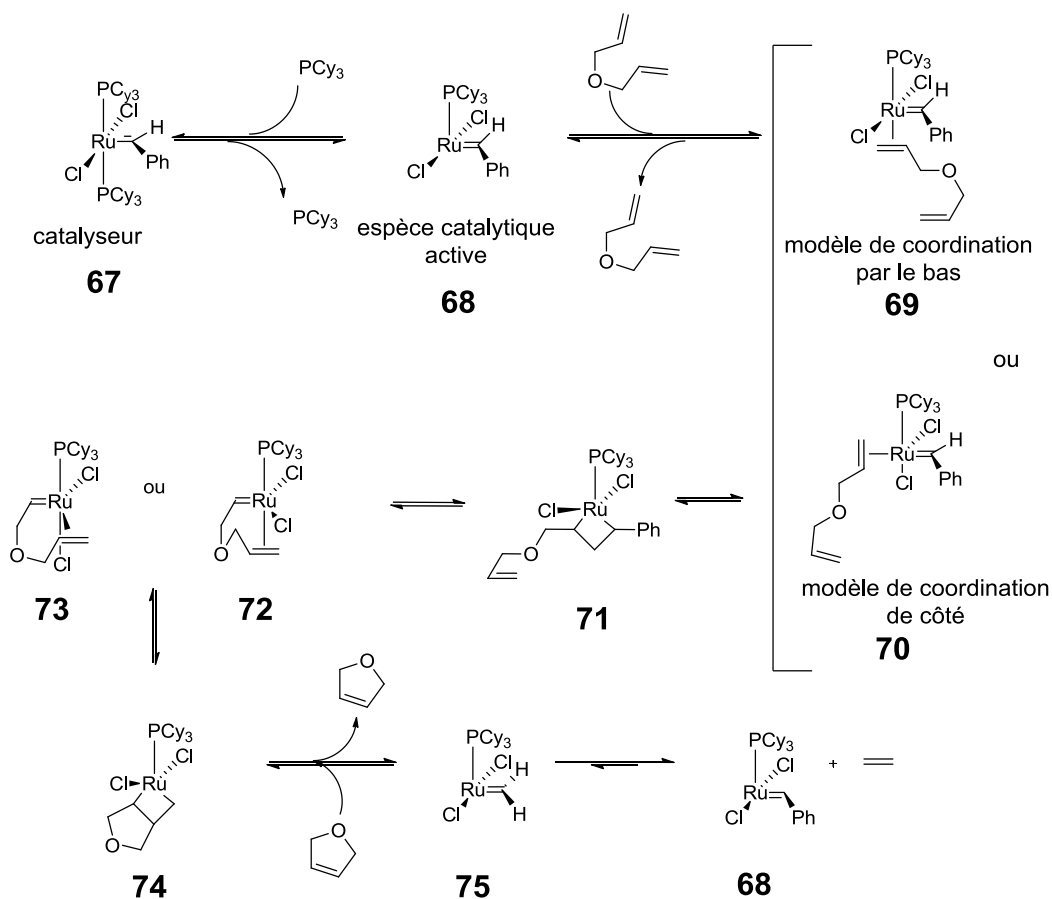
Comme mentionné précédemment, une des deux réactions clés utilisées dans ce mémoire est une réaction de RCM catalysée par le catalyseur de Grubbs de première génération (Grubbs I) **67**. Celui-ci sera donc utilisé pour illustrer le mécanisme de la réaction (Schéma 6). Les différents types de catalyseurs seront présentés plus loin.

<sup>28</sup> Chauvin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3740.

<sup>29</sup> Schrock, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3748.

<sup>30</sup> Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3760.

<sup>31</sup> a) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012. b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.



**Schéma 6 Mécanisme de la RCM avec le catalyseur de Grubbs I**

Premièrement, l'étape d'initiation consiste à libérer le pré-catalyseur de type Grubbs I **67** de son ligand tricyclohexylphosphine. Le ligand se détachera du pré-catalyseur pour libérer un site de coordination et ainsi générer le catalyseur **68** qui est une espèce métallique à 14 électrons. Une oléfine peut ensuite venir interagir avec le site de coordination vacant du catalyseur pour générer une nouvelle espèce à 16 électrons **69** ou **70**. Deux espèces différentes peuvent être formées lors de la coordination de l'oléfine au catalyseur **68**. La première espèce, **69**, résulte de la coordination de l'oléfine par le bas du complexe (bottom-binding)<sup>32</sup>. La deuxième espèce, **70**,

<sup>32</sup> a) Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9592. b) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13352.

provient de la liaison de l'oléfine par côté du complexe (side-binding)<sup>33</sup>. Il ne semble pas encore clair quelle espèce est prédominante entre le modèle de side-binding ou le modèle de bottom-binding. Néanmoins, le ruthénacyclobutane **71** qui suit a déjà été observé par Piers<sup>34</sup> et il est formé par une réaction de cyclisation [2+2] entre l'oléfine et le carbène attaché au métal. Le ruthénacyclobutane se trouve dans une conformation relative *trans*<sup>35</sup> par rapport au carbène *N*-hétérocyclique (NHC). La prochaine étape est une rétrocyclisation qui génère le nouveau carbène métallique **72** ou **73** et libère une molécule de styrène. Finalement un deuxième cycle de cycloaddition [2+2] **74** et de rétrocyclisation **75** a lieu pour régénérer le catalyseur **67** et libérer la molécule cyclisée. La réaction de RCM est une réaction à l'équilibre. Par conséquent, chaque intermédiaire du mécanisme peut réagir de façon à faire progresser la réaction dans le sens désiré ou dans le sens contraire vers les produits de départ. La libération d'éthylène gazeux au cours de la réaction permet donc de favoriser la formation des produits.

#### 1.4.3.1 Les différents catalyseurs de métathèse d'oléfines

Plusieurs catalyseurs ont été développés au fil des ans pour arriver à faire la métathèse d'oléfines. Ils diffèrent non seulement par leurs ligands, mais aussi par leur centre métallique. Le catalyseur peut être à base de chrome **76**<sup>36</sup>, de tungstène **77**<sup>37</sup>, de molybdène **78**<sup>38</sup> (Figure 11) ou de ruthénium (Figure 12). Seuls les catalyseurs à base de ruthénium seront abordés dans ce mémoire, car ils sont les seuls catalyseurs à avoir été

<sup>33</sup> a) Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840. b) Donde R.; Anderson, D. R.; Hickstein, D. D.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386.

<sup>34</sup> a) Rowley, C. N.; van der Eide, E. F.; Piers, W. E.; Woo, T. K. *Organometallics* **2008**, *27*, 6043. b) Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032.

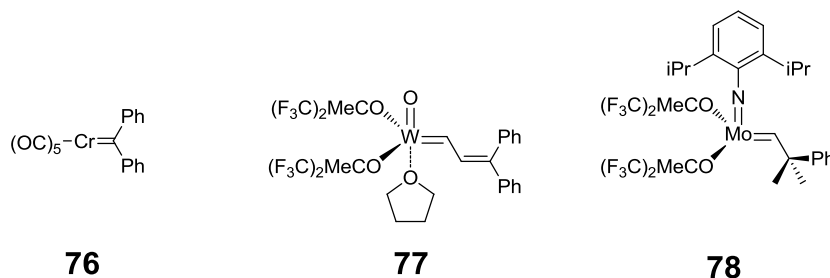
<sup>35</sup> a) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496. b) Wenzel, A. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16048.

<sup>36</sup> Thu, C. T.; Bastelberger, T.; Höcker, H. *J. Mol. Catal.* **1985**, *28*, 279.

<sup>37</sup> Katz, T. J.; Acton, N. *Tet. Lett.* **1976**, *47*, 4251.

<sup>38</sup> Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

utilisés lors des différentes manipulations en raison de leur plus grande stabilité à l'air et à l'humidité.



**Figure 11 Structures de catalyseurs de métathèses à base de chrome 69, de tungstène 70 et de molybdène 71**

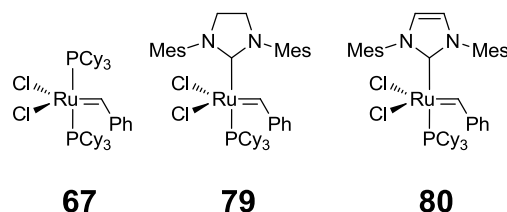
#### 1.4.3.2 Les catalyseurs de métathèse d'oléfines à base de ruthénium

Les catalyseurs de Grubbs de première **67**<sup>39</sup> et deuxième **79** générations ont été les premiers à être vendus commercialement (Figure 12). Le ligand tricyclohexylphosphine qui doit se détacher pour libérer un site de coordination est présent sur les deux catalyseurs. Seul le deuxième ligand, un carbène *N*-hétérocyclique (NHC), a été substitué au tricyclohexylphosphine sur le catalyseur de deuxième génération **79**. Ce NHC octroie au ruthénium une plus grande stabilité et une meilleure réactivité lors de la RCM<sup>40</sup> comparativement à la phosphine de première génération. Suivant ces découvertes, Nolan<sup>41</sup> a contribué à l'avancement de cette méthodologie et a rapporté la synthèse du catalyseur **80**, similaire au catalyseur de Grubbs II **79** de deuxième génération.

<sup>39</sup> Schwab, P.; Ziller, J. Z.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

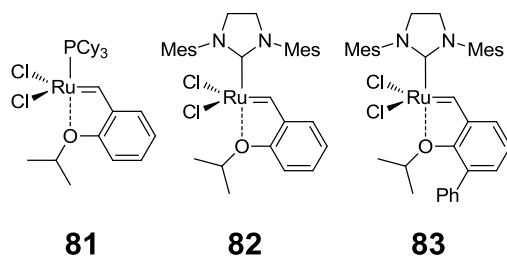
<sup>40</sup> Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

<sup>41</sup> Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.



**Figure 12 Structures de catalyseurs de métathèse d'oléfines à base de ruthénium de première et de deuxième générations**

Les groupes de Hoveyda<sup>42</sup> et Blechert<sup>43</sup> ont rapporté des modifications aux catalyseurs de Grubbs I et II (Figure 13). Les catalyseurs **81** et **82** ont l'avantage de pouvoir être récupérés par une purification par chromatographie sur gel de silice. Blechert<sup>44</sup> a ensuite apporté une légère modification qui a augmenté la réactivité du catalyseur **83** au deçà de ses prédécesseurs en ajoutant un groupement phényle en *ortho* de l'*isopropoxy*. Ce phényle crée un encombrement stérique qui a pour effet d'allonger et d'affaiblir la liaison Ru-O, ce qui facilite son déplacement par l'oléfine à cycliser.



**Figure 13 Structures de catalyseurs de métathèse d'oléfines modifiés par Hoveyda et Blechert**

<sup>42</sup> Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

<sup>43</sup> Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 9973.

<sup>44</sup> Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

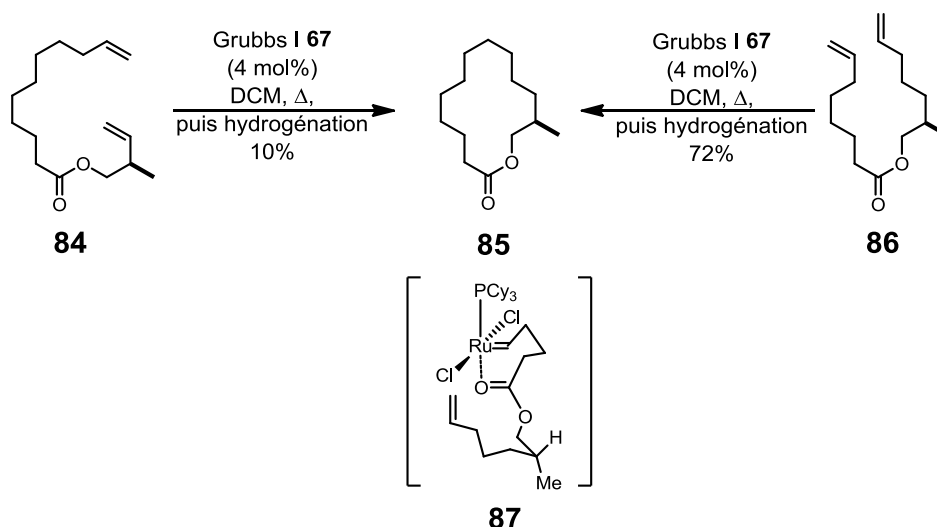


La métathèse de fermeture de cycle est une méthode efficace pour former des macrocycles de différentes tailles<sup>45</sup>. Par contre, tout comme la réaction de Glaser-Hay et la macrolactonisation, le produit de la fermeture de cycle est en constante compétition avec la formation de dimères et de polymères. Comme mentionné précédemment dans la Section 1.3.1, pour maximiser la fermeture de cycle, il arrive fréquemment que l'on augmente le facteur de dilution ainsi que la température. Une autre technique pour minimiser la réaction intermoléculaire consiste à augmenter le temps d'addition ce que l'on nomme la pseudodilution. Dans le cas où la macrocyclisation est difficile, en plus de jouer avec ces dernières conditions, le choix d'un catalyseur plus actif pourrait aider à augmenter le rendement de produit monomérique macrocyclique obtenu. Cependant, lorsque l'on utilise un catalyseur plus actif, il faut pas minimiser le temps de réaction, car il est possible de voir apparaître du produit provenant de l'ouverture de cycle plus rapidement dans ces conditions. Il est alors crucial de pouvoir suivre efficacement l'avancement de la réaction, car une fois le cycle ouvert, l'effet de l'addition lente est rendu inutile. Par conséquent, les chances de produire du dimère ou des polymères sont accrues. Une stratégie employée pour favoriser la réaction intramoléculaire vise à prédisposer le substrat acyclique dans une conformation favorable à celle-ci. Les prédispositions de conformation apportées aux substrats donnent un avantage important au niveau de la production d'un macrocycle de type monomère<sup>47</sup>. D'ailleurs, Fürstner et Langemann ont été les premiers à publier un exemple de fermeture de macrocycle souple par RCM<sup>46</sup>.

---

<sup>45</sup> Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

<sup>46</sup> Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942.



### Schéma 7 Premier exemple de fermeture de macrocycle par RCM

Fürstner a démontré qu'il était possible de produire une macrocyclisation par RCM sans que le diène **87**, précurseur de la macrocyclisation, ait de structure rigide le prédisposant à la fermeture de cycle productive. Par contre, en modifiant l'emplacement des oléfines sur la molécule, il a été capable de faire varier le rendement de la macrocyclisation. Fürstner explique donc que la macrolactone **84** ne génère le macrocycle désiré **85** qu'en très faible quantité (10 %) (Schéma 7). Ceci est provoqué par la conformation défavorable où une paire d'électrons libres du carbonyle de l'ester **87** se coordonne au site vacant du ruthénium et le désactive ainsi. Cependant, lorsque les oléfines sont déplacées sur le macrocycle comme on peut le voir sur la macrolactone **87**, le rendement grimpe à 72 %. La conclusion proposée par les auteurs est que le diène **87** adopte une conformation différente du précurseur **84** et que c'est cette différence en conformation qui fait varier le rendement final de macrocyclisation. Avant ces avancées importantes, la croyance populaire était que la grosseur du cycle était le facteur le plus important lors de la macrocyclisation<sup>47,48</sup>.

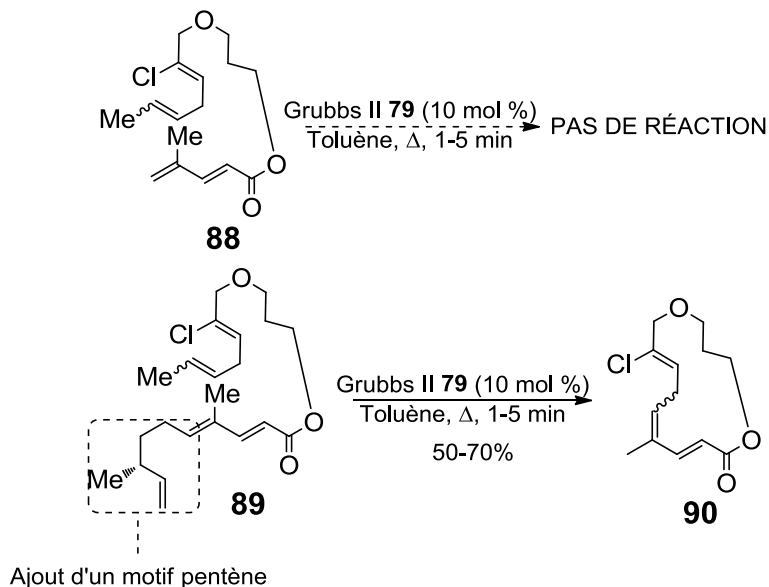
<sup>47</sup> Pour des macrocyclisations de diènes conformationnellement rigides utilisant Grubbs I comme catalyseur, voir : (a) Borer, B. C.; Deerenberg, S.; Bieräugel, H.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 3191. (b) Miller, S. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5855.

### 1.4.3.3 Stratégie de jonction d'oléfines plurisubstituées par métathèse: la métathèse de fermeture de cycle par relais (RRCM, Relay Ring Closing Metathesis)

Il est difficile de faire la jonction entre deux oléfines multisubstituées, car elles sont plus encombrées stériquement. Spécifiquement, une oléfine disubstituée de façon géminale ne produit généralement pas de métathèse en présence de Grubbs I **67** ou Grubbs II **79**. Dans l'exemple ci-dessous, lorsque le substrat sans le relais **88** a été soumis aux conditions de métathèse, aucune réaction n'a été observée (Schéma 8). Ceci met donc en évidence la difficulté qu'une oléfine disubstituée peut avoir à se complexer au métal de façon à produire le ruthénacyclobutane. Une stratégie pour contrer ce problème a été élaborée par Hoyer en 2004<sup>49</sup>. Cette approche a été nommée métathèse de fermeture de cycle par relais (RRCM). Pour procéder avec cette méthode, il faut faire une modification chimique sur une des chaînes possédant une oléfine. Il s'agit d'ajouter une extension d'une chaîne de type pentène (Schéma 8). Dans son exemple, il est arrivé, en appliquant la RRCM, à fermer un cycle **90** provenant d'un substrat **89** qui aurait normalement donné une métathèse non productive. Donc, par l'ajout d'un motif pentène, on peut forcer le catalyseur à se lier à une oléfine encombrée ou peu réactive, avec laquelle il n'aurait pas réagi autrement.

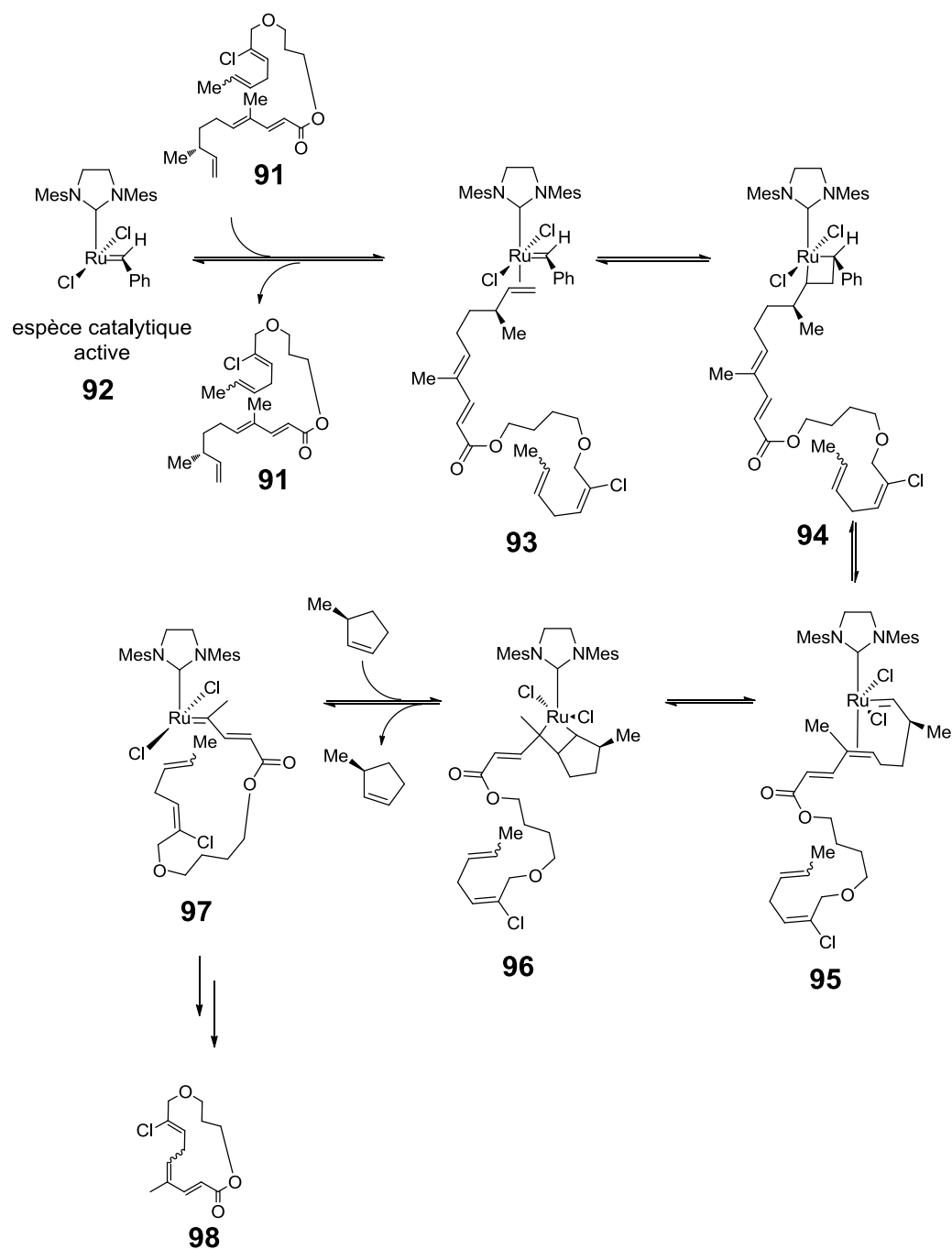
<sup>48</sup> Pour des macrocyclisations utilisant d'autres catalyseurs que Grubbs I, voir: (a) Houri, A. F.; Xu, Z.; Cogan, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943. (b) Forbes, M. D. E.; Patton, J. T.; Myers, T. L.; Maynard, H. D.; Smith, D. W.; Schulz, G. R.; Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978. (c) Martin, S. F.; Liao, Y.; Chen, H. J.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 6005. (d) Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2955. (e) Villemin, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1715.

<sup>49</sup> Hoyer, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210



### Schéma 8 Exemple d'une métathèse de fermeture de cycle par relais

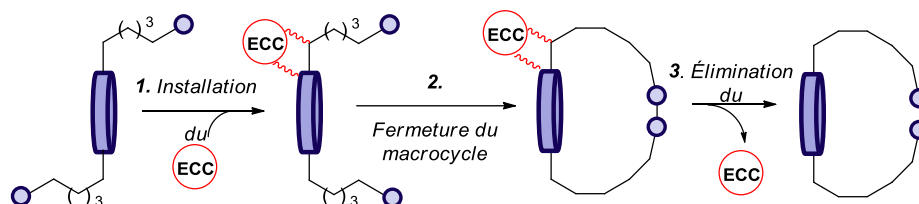
Le mécanisme d'action de cette réaction est décrit plus bas. Il démarre par la coordination de l'oléfine monosubstituée **91** au catalyseur **92** menant au complexe **86** (seul le modèle « bottom-binding » est illustré pour alléger le mécanisme) (Figure 14). Ensuite, il se produit un premier cycle de cycloaddition/rétrocyclisation qui passe par le ruthénacyclobutane **94** et donne le carbène **95**. L'oléfine la plus près sera alors coordonnée au métal très rapidement, car elle forme ainsi un cycle à 5 chaînons. Il s'en suit alors un autre cycle catalytique qui passe par le ruthénacyclobutane **96** qui éjectera ensuite un cyclopentène. Ceci place le carbène **97** disubstitué de façon géminale sur le ruthénium et il peut alors réagir avec l'autre oléfine située plus loin sur la chaîne de façon intramoléculaire. C'est à l'aide de cette astuce que le groupe de Hovey a été capable de faire réagir une oléfine disubstituée de façon géminale avec le catalyseur. Ensuite, la proximité de la dernière oléfine et du métal jouera en sa faveur et lui permettra de réagir en un dernier cycle catalytique pour produire l'oléfine trisubstituée **98** désirée.



**Figure 14 Mécanisme de métathèse de fermeture de macrocycle par relais**

## 1.5 Différentes macrocyclisations par RCM utilisant des éléments de contrôle de conformation (ECC)

Plusieurs éléments de contrôle de conformation ont été développés dans le but de faire des macrocycles. Ils sont discutés dans cette section. Dans le domaine des cyclophanes, des naphthalénophanes et des imidazolinophanes, un élément de contrôle de conformation qui interagit avec un groupement présent sur le produit à cycliser est généralement nécessaire. L'ECC est traditionnellement placé sur la chaîne portant le précurseur du pont *ansa* et interagit avec un groupement placé sur le noyau aromatique<sup>50</sup> (Figure 15).



**Figure 15** Illustration générale d'un élément de contrôle de conformation utilisé pour effectuer la macrocyclisation d'un cyclophane. La pastille centrale représente le noyau aromatique, les deux cercles terminaux sont les carbones à joindre.

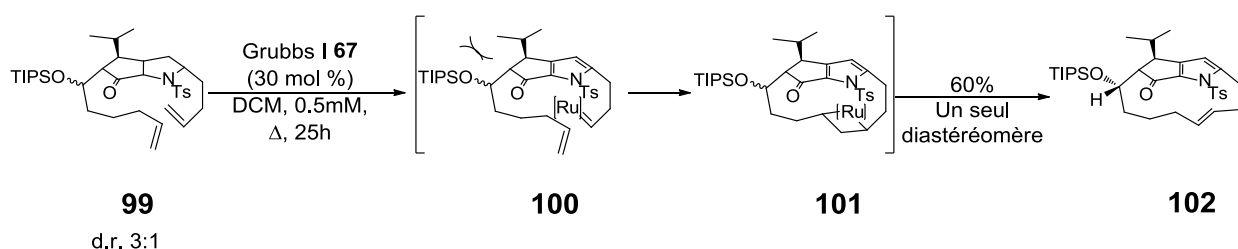
### 1.5.1 La synthèse de cyclophane de Fuchs

Le groupe de Fuchs<sup>51</sup>, par essais et erreurs, a démontré la possibilité de synthétiser un cyclophane rigide en mettant à profit des interactions stériques entre deux groupements fonctionnels sur la molécule. Le groupement directeur est placé sur la chaîne macrocyclique de façon à interagir stériquement avec un groupement *isopropyle* situé sur le noyau bicyclique du cyclophane (Schéma 9). Fuchs a placé un éther silylé soigneusement choisi sur le premier carbone de la chaîne macrocyclique qui est adjacente à l'*isopropyle* du précurseur du cyclophane **102**. Ils ont profité du groupement *isopropyle* naturellement présent sur le bicycle, qui possède une stéréochimie opposée à la macrocyclisation, pour qu'il repousse par des interactions

<sup>50</sup> Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5638

<sup>51</sup> Kim, S. H.; Figueroa, I.; Fuchs, P. L. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 2601

stériques l'éther de triisopropylsilyle situé sur la chaîne macrocyclique de la molécule **102**. Cet alcool protégé agit comme un levier pour orienter la chaîne de façon à favoriser la fermeture de cycle via **100** et **101**. Cette méthode est efficace, avec un produit de départ qui possède un ratio diastéréomérique de 3:1, le rendement de cette cyclisation est de 60%. En réalité, seul un des deux diastéréomères possède la géométrie nécessaire à orienter la chaîne dans une direction productive pour la fermeture du macrocycle. Cette méthode est efficace, les auteurs démontrent que sans l'effet levier, c'est-à-dire lorsque que l'éther silylé est remplacé par un hydrogène, aucune cyclisation n'est observée. Par contre, il est évident qu'une optimisation fastidieuse a été nécessaire. De plus, pour obtenir le produit final, ils ont dû enlever le groupement TIPS de l'alcool et ensuite réduire l'alcool à l'alcane correspondant.



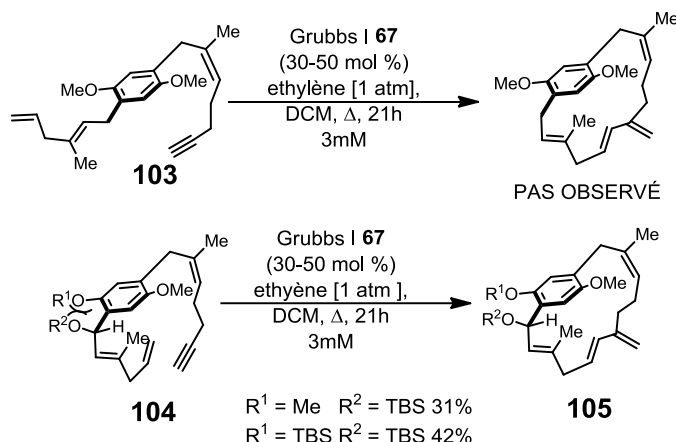
**Schéma 9 Utilisation d'un éther silylé comme ECC pour promouvoir la macrocyclisation d'un cyclophane par la réaction de RCM**

### 1.5.2 La synthèse de cyclophane de Shair

Le groupe de Shair a rapporté<sup>52</sup> la synthèse de cyclophanes au début des années 2000 (Schéma 10). Dans leur synthèse, ils ont imaginé un concept très similaire à celui que Fuchs a utilisé précédemment. Pour adapter l'idée à leur synthèse, ils ont mis à profit les interactions allyliques 1,3 diaxiales entre deux éthers silylés placés de la même façon que par Fuchs, c'est-à-dire un sur le noyau aromatique et un sur le carbone benzylique adjacent à la chaîne alcénique **104**. En utilisant le catalyseur Grubbs I **67** dans des conditions diluées dans le dichlorométhane à reflux, ils ont

<sup>52</sup> a) Morales, C. A.; Layton, M. E.; Shair, M. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12036 b) Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773

observé une fermeture de macrocycle pour donner 42% de rendement de **105**. Encore une fois, comme pour le groupe de Fuchs, sans cet élément directeur en place aucune fermeture de macrocycle productive n'est observée **103**.



**Schéma 10 Utilisation des interactions 1,3-diaxiales pour arriver à fermer le macrocycle par une réaction de métathèse ène-yne**

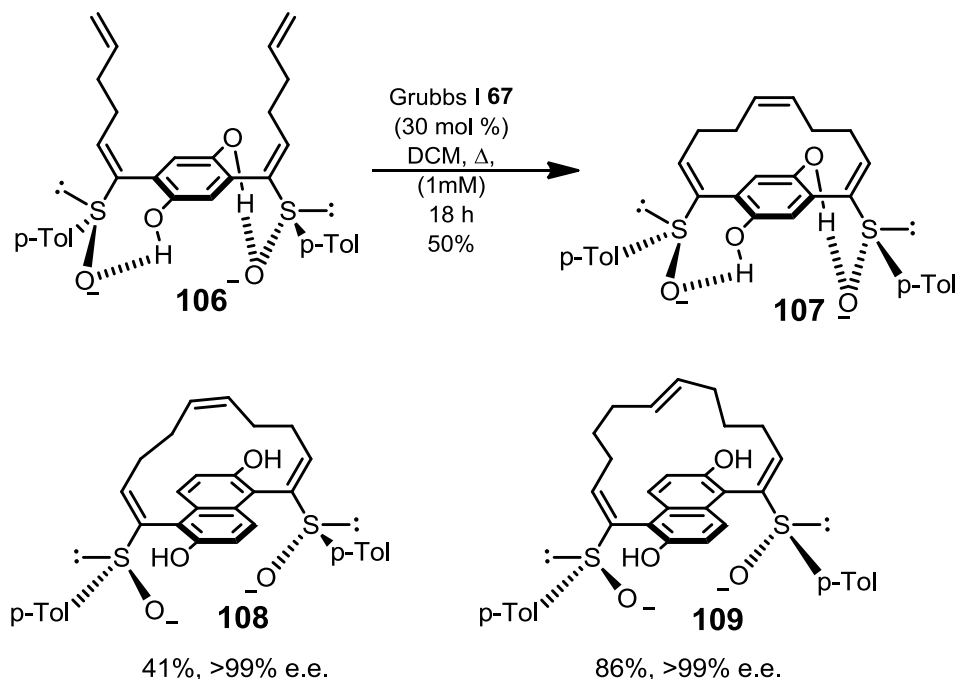
### 1.5.3 La synthèse de cyclophane de Suzuki

Le groupe de Suzuki<sup>53</sup> a publié, à la fin de l'année 2009, une stratégie de synthèse de paracyclophanes et de naphthalénophanes rigides de façon énantiosélective très intéressante. Cependant, tout comme leurs prédécesseurs, ils profitent de la présence de groupement possédant un potentiel directeur sur le cycle aromatique. Un élément de contrôle de conformation par chaînes doit être installé. De plus, leur méthode semble nécessiter une oléfine de conformation *cis* sur le premier carbone de la chaîne macrocyclique. Cette modification aux chaînes leur confère évidemment une rigidité qui permet de les diriger du même côté de façon très rapprochée. Leur méthode utilise le proton phénolique comme donateur de pont hydrogène au sulfoxide chiral placé sur la chaîne macrocyclique. Toutefois, si on fait abstraction des limitations de cette méthode, les auteurs ont tout de même réussi à produire un [10]paracyclophane avec un rendement de 50 %, ce qui est exceptionnel, car ces molécules sont très rigides. Les auteurs ont aussi rapporté des cycles plus

<sup>53</sup> Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5638.



grands, notamment un [12]paracyclophane avec un rendement de 89 % ainsi que les deux cyclophanes présentés dans le Schéma 11 en 41 % et 86 % de rendement respectivement. Il est aussi important de noter que les cyclophanes présentés sont tous synthétisés avec des excès énantiomérique supérieurs à 99 % qui proviennent d'une chiralité transférée par les groupements sulfoxides qui ne peuvent diriger les chaînes que d'un côté.



**Schéma 11 Utilisation d'ECC de type sulfoxyde pour arriver à cycliser des ponts *ansa* très rigides contenant trois oléfines**

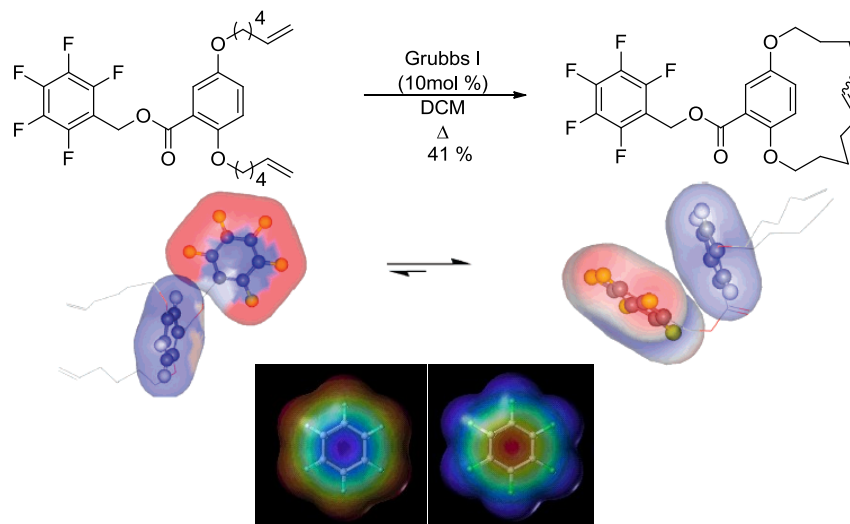
#### 1.5.4 La synthèse de cyclophane de Collins

Notre groupe a développé en 2006 un nouveau type d'élément de contrôle de conformation prenant la forme d'auxiliaires attachés par un ester<sup>54</sup>. Ces auxiliaires se démarquent des autres méthodes par le fait qu'ils ne sont attachés qu'en un seul point, c'est-à-dire par un ester sur le groupement aromatique. Les auxiliaires sont basés sur le principe d'une polarité orthogonale entre le noyau aromatique électroniquement riche et

<sup>54</sup> El-azizi, Y.; Schmitzer, A.; Collins, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 968.

l'auxiliaire perfluoré électroniquement pauvre pour favoriser l'empilement (Figure 16)<sup>55</sup>. Error! Reference source not found. .

À l'aide de modélisation moléculaire, il a été possible de proposer le fonctionnement de ces auxiliaires. En effet, pour bien se positionner de façon à faire face au noyau aromatique, il a été démontré que l'ester doit se trouver dans la conformation énergétiquement défavorable *s-trans*<sup>55</sup>. La Figure 16 montre un de ces auxiliaires dans sa conformation ouverte et dans sa conformation fermée<sup>57</sup>. Plusieurs différents auxiliaires perfluorés ont été rapportés.



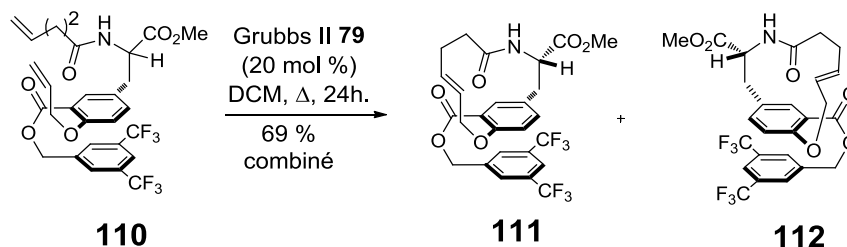
**Figure 16 Interactions quadripolaire entre un noyau benzénique et un pentafluoroaryle, calculé par modélisation moléculaire. Représentation schématique de l'orthogonalité de l'auxiliaire perfluoré et du noyau aromatique**

### 1.5.5 Application des auxiliaires Collins par Bo Liu à la synthèse d'un cyclophane

Ces nouveaux auxiliaires n'ont pas tardé à attirer l'attention dans le domaine de la macrocyclisation des cyclophanes et a été utilisé dans la construction du [10]paracyclophane des hirsutellones par le groupe de Bo Liu<sup>56</sup> (Schéma 12).

<sup>55</sup> El-Azizi, Y.; Zakarian, J. E.; Bouillierand, L.; Schmitzer, A. R.; Collins, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2219.

<sup>56</sup> Huang, M.; Song, L.; Liu, B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2504.



**Schéma 12 Exemple d'une utilisation d'un ECC Collins de première génération dans le but de synthétiser un cyclophane macrocyclique naturel**

Dans cet exemple, l'auxiliaire fluoré s'engage dans une interaction quadripolaire avec le noyau aromatique de la molécule clé (Schéma 12). Une fois en place, l'auxiliaire bloque complètement une face de la molécule forçant du même coup les deux chaînes à se placer du même côté du noyau aromatique. Les deux oléfines étant du même côté, le catalyseur peut donc procéder facilement à la fermeture du macrocycle. Dans leur publication, le groupe de Bo Liu rapporte un rendement de cyclisation de 69 % combiné pour **111** et **112**.

## 1.6 Objectifs de la recherche

La synthèse de molécules macrocycliques en carbone est non-triviale. Le groupe Collins a fait dans le passé des avancées importantes en ce qui a trait à la chimie des cyclophanes. L'élaboration des auxiliaires perfluorés (Figure 16) en combinaison avec la RCM et la RRCM par notre groupe a permis d'obtenir de façon plus directe des motifs macrocycliques qui passent autrement par des synthèses plus fastidieuses<sup>57</sup>. Les auxiliaires ont notamment été appliqués par notre groupe à la synthèse du pont *ansa* de la longithorone C avec succès<sup>58</sup>. Ces auxiliaires sont la première génération de contrôle de conformation possédant une application généralisée qui a été générée par le groupe Collins. Bien qu'ils soient très efficaces lorsque leur utilisation est possible, une fonctionnalité ester ou amide doit être présente sur le noyau aromatique du produit final, sans quoi une étape de décarboxylation doit être envisagée. Mes objectifs de recherche étaient d'améliorer les éléments de contrôle de conformation (ECC) élaborés

<sup>57</sup> a) Collins, S. K.; El-Azizi, Y.; Schmitzer, A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6397 b) Collins, S. K.; El-Azizi, Y. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 7830.

<sup>58</sup> Zakarian, J. E.; El-Azizi, Y.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2927

par le groupe de façon à ne plus avoir besoin de les fixer à la molécule à cycliser. Il m'était demandé de pousser les limites d'utilisations possibles de ceux-ci ainsi que de les exemplifier. Ces objectifs ont été remplis, car une nouvelle génération d'éléments de contrôle de conformation a vu le jour et nous avons étendu la possibilité d'utiliser des ECC de façon générale pour cycliser à l'aide du couplage de Glaser-Hay<sup>59</sup>.

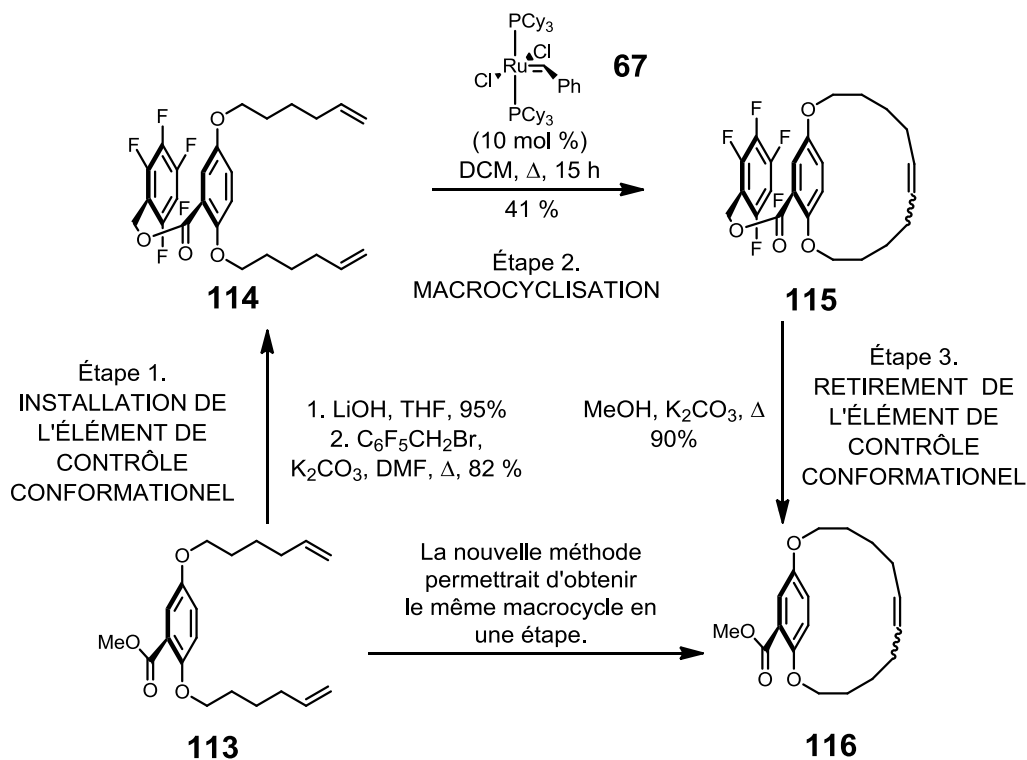
---

<sup>59</sup> Bolduc, P.; Jacques, A.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12790.

## Chapitre 2 Synthèse et évaluation des éléments de contrôle de conformation (ECC) de type *N*-hétérocycle cationique

La nouvelle méthode pour arriver à fermer des macrocycles rigides a été largement inspirée par la méthode développée précédemment dans nos laboratoires (Schéma 13). La méthode précédente profite des interactions non covalentes quadripolaires entre un centre aromatique riche en électrons et un auxiliaire perfluoré pauvre en électrons pour effectuer une macrocyclisation par métathèse d'oléfines de fermeture de cycle (RCM, Ring Closing Metathesis). Cet auxiliaire perfluoré est attaché au centre aromatique riche en électrons par une fonction ester et doit être détaché de la molécule après la RCM. Dans le but de comparer l'efficacité de la nouvelle méthode avec la précédente, le substrat **113** a été choisi pour évaluer les différents ECC cationiques. Nous savions déjà que ce précurseur macrocyclique ne produit pas le macrocycle **116** sans aide d'un ECC.

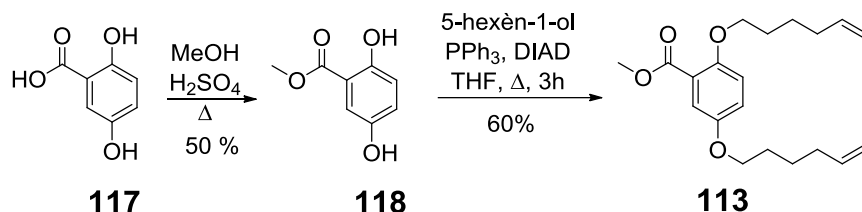
## 2.1 Synthèse du précurseur alcénique de la RCM; méthyl-2,5-di-(4-hexenyl-1-oxy)-benzoate **105**



**Schéma 13** Macrocyclisation d'un [12]paracyclophane par RCM en utilisant un ECC perfluoré comme auxiliaire

La synthèse du diène **113** était déjà établie dans notre laboratoire<sup>60</sup>. La synthèse de **113** débute par l'estérification de l'acide carboxylique **117** dans le méthanol en présence d'acide sulfurique qui produit l'ester dans un rendement de 50 % (Schéma 14). Les deux chaînes alcéniques sont mise en place en une étape sur le diol **118** par une réaction de Mitsunobu avec 5-hexèn-1-ol dans du THF. Le méthyl-2,5-di-(4-hexenyl-1-oxy)benzoate **113** est obtenu dans un rendement de 60 %.

<sup>60</sup> Collins, S.K.; El-Azizi, Y.; A. R. Schmitzer. *J. Org. Chem.* **2006**, 78 (4), 783.



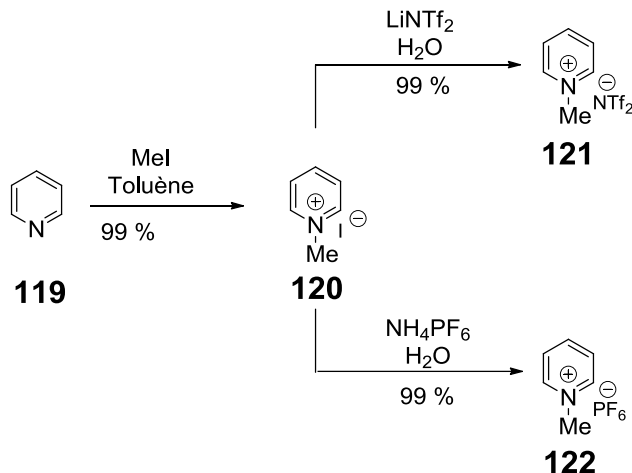
**Schéma 14. Synthèse du précurseur du macrocycle [12]paracyclophane 108; méthyl-2,5-di-(4-hexenyl-1-oxy)-benzoate 105**

## 2.2 Synthèse des ECCs de type pyridinium, quinolinium et phénanthridinium

### 2.2.1 Synthèse des sels de pyridinium avec différents contre-ion

Plutôt que d'utiliser des auxiliaires perfluorés, nous avons dirigé notre attention vers les cations *N*-alkylhétérocycliques comme additifs pauvres en électrons. Comme point de départ, il nous semblait juste d'utiliser un sel simple, c'est pourquoi la pyridine a été choisie pour être alkylée. La synthèse des sels de pyridinium a été inspirée par celle de Wu<sup>61</sup> qui met la pyridine en présence d'iodométhane dans de l'éther diéthylique. Pour notre étude, l'éther diéthylique a été substitué par du toluène et la réaction est chauffée pour accélérer la réaction. Donc, les trois sels de pyridinium sont synthétisés à partir de la pyridine par une alkylation au niveau de l'azote avec l'iodométhane dans le toluène (Schéma 15). Cette méthode produit le sel d'iodure de *N*-méthylpyridinium **120** de façon quantitative. L'échange de contre-ion de l'iodure vers NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> se fait rapidement en mettant le sel d'iodure **120** en présence de LiNTf<sub>2</sub> dans l'eau. L'espèce bis-(trifluorométhylsulfonyl)imide de *N*-méthylpyridinium **121** est subséquemment récupérée par filtration de façon quantitative. L'échange de contre-ion d'iodure vers l'hexafluorophosphate (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>) se fait similairement en mettant le sel iodé **120** en présence cette fois-ci de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>. L'hexafluorophosphate de *N*-méthylpyridinium **122** est ainsi récupéré de façon quantitative.

<sup>61</sup> Huang, S.; Wong, J. C. S.; Leung, A. K. C.; Chan, Y. M.; Wong, L.; Fernandez, M. R.; Miller, Amanda K.; Wu, W. *Tet. Lett.*, **2009**, 50(35), 5018.



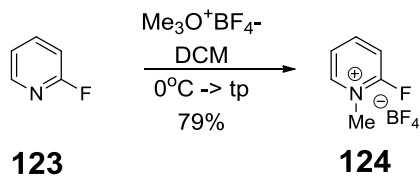
**Schéma 15. Synthèse des ECC de type *N*-méthylpyridinium avec variation au niveau du contre ion**

### 2.2.2 Synthèse générale des ECC

Après avoir choisi le contre ion  $\text{PF}_6^-$  pour continuer notre méthodologie, nous avons procédé à la synthèse de différents ECCs possédant des groupements fonctionnels pouvant affecter la densité électronique du cation (Tableau 2). En premier lieu, nous avons avancé l'hypothèse qu'un groupement électroattracteur pourrait augmenter le caractère cationique de l'azote. Un groupement électroattracteur cyano a été choisi pour appauvrir la densité électronique du ECC et dû à sa linéarité, il semblait être un groupement qui n'aurait que peu d'influence stérique. L'ECC **119** est synthétisé comme décrit précédemment à partir de la 4-cyanopyridine par une alkylation de l'azote avec de l'iodométhane dans le toluène (Tableau 2, Numéro 1). Le sel iodure de *N*-méthyl 4-cyanopyridinium **118** est dans ce cas obtenu dans un rendement de 50%. Lorsque nous comparons les résultats d'alkylation de **118** à ceux de l'alkylation de la pyridine, il est évident que le groupement cyano a l'effet désiré et réduit la densité électronique au niveau de l'azote en le rendant moins nucléophile. Ensuite, le contre-ion du sel formé, qui est l'iodure, est échangé pour le  $\text{PF}_6^-$  dans l'eau. L'échange de contre-ion est quantitatif et l'ECC **119** est récupéré par filtration. Les autres ECC ont été synthétisés à partir de leur précurseur azoté correspondant de la même façon que le sel précédent (Tableau 2). La même chose est observée avec le 2-cyanopyridinium  $\text{PF}_6^-$ .



**122** (Tableau 2, Numéro 2) qui est obtenu dans un rendement de 8% après l'alkylation. Cependant nous ne sommes pas capables d'attribuer la perte de rendement à l'induction électronique du cyano ou bien aux interactions stériques qu'il cause avec le groupement *N*-méthyl. L'échange de contre-ion d'iodure à  $\text{PF}_6^-$  se fait encore de façon quantitative. Dans le but de réduire l'effet stérique possible engendré par le groupement cyano, un ECC portant un fluor en position 2 de la pyridine a été synthétisé. Le tétrafluoroborate de 2-fluoropyridinium **124** a été synthétisé dans un rendement de 79% à partir de la 2-fluoropyridine **123** et du réactif de Meerwein dans le dichlorométhane (Schéma 16). Ensuite, un ECC portant un groupement riche en électrons a été investigué. La synthèse du ECC diméthylaminopyridinium  $\text{PF}_6^-$  **133** (Tableau 2, Numéro 3) s'est fait de façon quantitative. Des ECC portant différents noyaux aromatiques ont aussi été investigués. Les ECC quinolinium  $\text{PF}_6^-$  **136** (Tableau 2, Numéro 4), isoquinolinium  $\text{PF}_6^-$  **131** (Tableau 2, Numéro 5) et phénantridinium  $\text{PF}_6^-$  **144** (Tableau 2, Numéro 6) ont été synthétisés selon la même méthode que les ECC précédents et ils ont tous été obtenus quantitativement à partir du sel iodé. Le 3-cyanoquinolinium  $\text{PF}_6^-$  **145** (Tableau 2, Numéro 7) a été récupéré dans un rendement global après deux étapes de 20 %. Encore une fois, le groupement cyano défavorise l'alkylation au niveau de l'azote. L'iodure de *N*-méthylbenzo[h]quinolinium **147** (Tableau 2, Numéro 8) n'a pas été récupéré, il semble que le carbone en position 10 cause trop d'interactions stériques pour que l'azote soit alkylé.



**Schéma 16 Synthèse d'ECC avec un petit groupement électroattracteur**

Tableau 2 Synthèse des différents ECC cationiques à être évalués

$$\text{A} \xrightarrow[\Delta]{\text{MeI, Toluène}} \text{B} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{NH}_4\text{PF}_6} \text{C}$$

Numéro	A	Rendement (%)	B	Rendement (%)	C
1	 <b>125</b>	50	 <b>126</b>	99	 <b>127</b>
2	 <b>128</b>	8	 <b>129</b>	99	 <b>130</b>
3	 <b>131</b>	99	 <b>132</b>	99	 <b>133</b>
4	 <b>134</b>	99	 <b>135</b>	99	 <b>136</b>
5	 <b>137</b>	99	 <b>138</b>	99	 <b>139</b>
6	 <b>140</b>	99	 <b>141</b>	99	 <b>142</b>
7	 <b>143</b>	20	 <b>144</b>	99	 <b>145</b>
8	 <b>146</b>	0	 <b>147</b>	n.d.	 <b>148</b>

### 2.2.3 Synthèse des ECC de type pyridinium avec différents groupements *N*-alkyles

Par la suite, nous avons choisi d'investiguer les hétérocycles *N*-alkylés par un groupement benzyle et un 4-nitrobenzyle comme ECC électroniquement déficients. Les sels de pyridinium benzylés sont donc synthétisés à partir de la pyridine **119** qui est alkylée au niveau de l'azote (Schéma 17). Lorsque mis en présence de chloro-4-nitrobenzyle **149** dans du toluène, le chlorure de *N*-4-nitrobenzylpyridinium **151** est récupéré dans un rendement de 44%. L'échange de contre-ion de l'iodure au  $\text{PF}_6^-$  se fait en mettant **151** en présence de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  dans l'eau distillée. Le produit *N*-4-nitrobenzylpyridinium  $\text{PF}_6^-$  **152** est ainsi récupéré quantitativement. Le *N*-benzylpyridinium  $\text{PF}_6^-$  **146** est synthétisé selon la même procédure, en remplaçant le chloro-4-nitrobenzyle **149** par le chlorobenzyle **150**. Le chlorure de *N*-benzylpyridinium **153** est obtenu dans un rendement de 80 % après l'alkylation. L'échange de contre-ion pour  $\text{PF}_6^-$  qui suit permet d'obtenir le ECC **154** de façon quantitative.

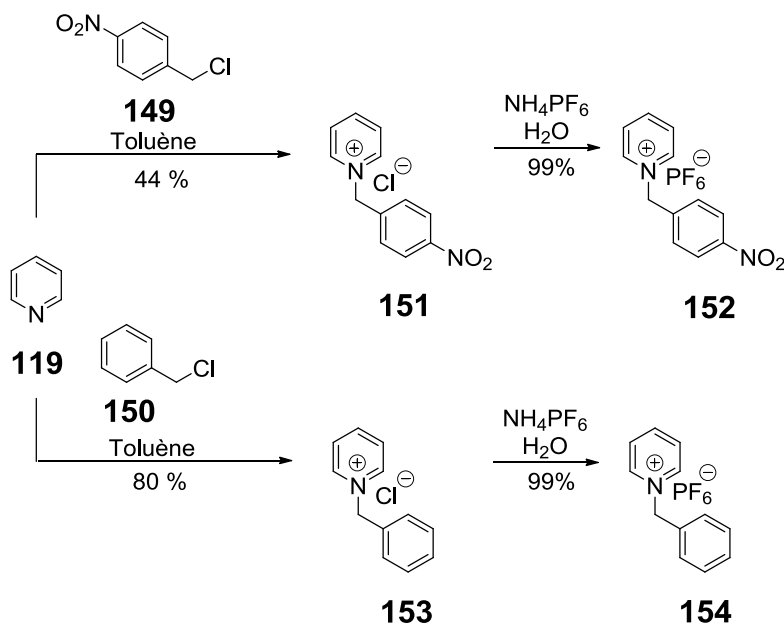


Schéma 17 Synthèse des ECC portant différents groupes *N*-alkyles

Les sels de pyridinium sont plutôt hygroscopiques et nous n'avons pas fait d'analyses pour déterminer exactement quelle quantité d'eau chacun accumule. Par contre, lorsqu'ils sont mis dans une étuve pour quelques heures, leur masse diminue de façon notable et cette variation n'est pas identique de l'un à l'autre ce qui laisse croire qu'ils n'absorbent pas tous la même quantité d'eau. Heureusement, les sels les plus simples comme ceux utilisés dans ce mémoire sont très stables même à l'étuve à 110°C pour une semaine.

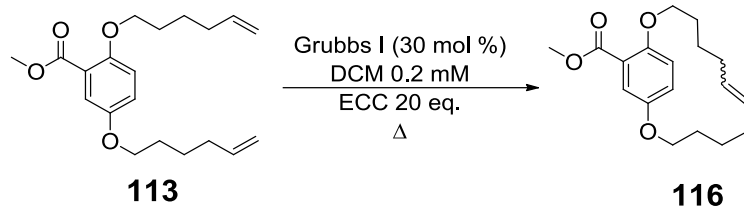
### **2.3 Méthode générale de fermeture de macrocycle par RCM et résultats obtenus à l'aide des différents ECC**

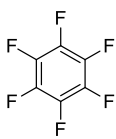
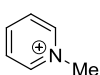
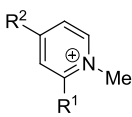
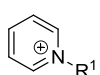
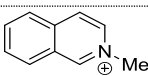
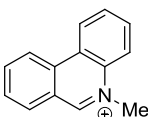
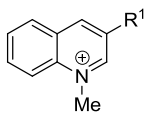
Le 2,5-bis(5-hexényloxy)benzoate de méthyle **113** est soumis aux conditions de RCM avec Grubbs I **67** dans du dichlorométhane et en présence d'un excès d'ECC (Tableau 3). Le [12]paracyclophane **116** est isolé dans ces conditions avec un rendement variant de 18 à 45 %. Il est nécessaire d'utiliser 30 % de catalyseur **67** pour amener la réaction à complétion, car Grubbs I a une demi-vie courte à température élevée<sup>62</sup>. Cette quantité de catalyseur permet de consommer complètement le produit de départ et en dessous de cette quantité de catalyseur, du produit de départ est récupéré. D'autres catalyseurs comme Grubbs II **79**, plus actifs, peuvent faire de la RCM. Par contre, ce catalyseur est aussi plus actif et peut faire de la métathèse d'ouverture de cycle. Les macrocycles formés ne comportent qu'une oléfine disubstituée qui peut réagir avec Grubbs II **79** et produire une ouverture de cycle, cependant il n'y a pas d'ouverture de cycle observée avec l'utilisation du catalyseur de Grubbs I **67**. Les produits secondaires observés sont un mélange d'oligomères et de polymères.

---

<sup>62</sup> Ulman, M.; Grubbs, H. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202

**Tableau 3. Résultats obtenus à l'aide des différents ECC en utilisant la méthode générale de fermeture de macrocycle par RCM**



Numéro	ECC			Rendement (%)
	ECC	substituent	X <sup>-</sup>	
1	aucun	aucun	aucun	0
2			aucun	0
3			I <sup>-</sup>	<b>120</b> 31
4			PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>122</b> 41
5			NTf <sub>2</sub> <sup>-</sup>	<b>111</b> 18
6		R <sup>1</sup> = F, R <sup>2</sup> = H	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	<b>124</b> 20
7		R <sup>1</sup> = CN, R <sup>2</sup> = H	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>130</b> 20
8		R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = CN	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>127</b> 20
9		R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = NMe <sub>2</sub>	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>133</b> 20
10		R <sup>1</sup> = Bn	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>154</b> 30
11		R <sup>1</sup> = 4-NO <sub>2</sub> Bn	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>152</b> 30
12			PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>137</b> 25
13			PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>142</b> 30
14		R <sup>1</sup> = H	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>136</b> 45
15		R <sup>1</sup> = CN	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	<b>145</b> 45

Les conditions réactionnelles des expériences de fermeture de cycle ont été établies par rapport à la condition standard de la réaction analysée. Ici, la métathèse de fermeture de cycle est utilisée pour fermer les cyclophanes. Le solvant dans laquelle la réaction est optimale est le DCM qui est mis à reflux. Une expérience de contrôle a été faite dans le but de démontrer que le diène **113** ne cyclise pas sans l'aide d'un ECC dans les conditions de RCM (Tableau 3, Numéro 1). Lorsque le diène **113** est mis en présence du catalyseur de Grubbs I sans ECC, aucune macrocyclisation n'est observée. Lorsque le diène **113** est mis en présence du catalyseur de Grubbs I avec l'hexafluorobenzène comme ECC, aucune macrocyclisation n'est observée (Tableau 3, Numéro 2). La fermeture de cycle du 2,5-di-(4-hexenyl-1-oxy)benzoate de méthyle **113** avec l'aide de l'ECC iodure de *N*-méthylpyridinium **120** a été un succès, car le [12]paracyclophane cyclisé **116** a été récupéré dans un rendement de 31 % (Tableau 3, Numéro 3). Il semblait pertinent de vérifier s'il était possible de trouver un ECC cationique similaire pouvant promouvoir la fermeture du macrocycle de façon plus efficace. La première chose à laquelle nous nous sommes attaqués a été le contre-ion du pyridinium<sup>59</sup>. En effet, les halogènes sont bien connus pour leur force de pair d'ion. Nous avons donc décidé de faire l'échange de contre-ion pour mettre un hexafluorophosphate ( $\text{PF}_6^-$ ). Conséquemment, l'hexafluorophosphate de *N*-méthylpyridinium **121** a été le prochain ECC à être testé dans la fermeture du substrat **113**. Comme nous l'avions prévu, ce contre-ion qui est plus labile et non-coordinant, a permis d'isoler le macrocycle **116** dans un rendement de 41 %. Suivant ce succès, nous avons décidé d'étudier l'effet de la grosseur du contre-ion en échangeant l'iodure pour un bis-(trifluorométhylsulfonyl)imide qui est connu comme étant plus gros et plus encombrant. Lorsque soumis à la fermeture du cycle de **113** en présence du bis-(trifluorométhylsulfonyl)imide de *N*-méthylpyridinium **122**, la quantité du macrocycle isolé a chuté à un rendement de 18 % (Tableau 3, Numéro 5). Le contre ion  $\text{PF}_6^-$  étant le meilleur contre ion que nous avons

étudié, nous avons donc procédé à une investigation des propriétés électroniques des ECC.

Dans le but de maximiser les interactions possibles avec le précurseur alcénique **113**, nous avons investigué l'effet de différents groupements électroattracteurs ainsi qu'électrodonneurs sur l'ECC (Tableau 3, Numéro 6 à 8, 10). Dans le but d'appauvrir le centre aromatique de l'ECC davantage, un groupement cyano a été installé sur la pyridine. Le hexafluorophosphate de *N*-méthyl-2-cyanopyridinium **127** a été le premier ECC possédant un groupement électroattracteur à être étudié (Tableau 3, Numéro 7). Soumis aux conditions de fermeture de cycle, le macrocycle **116** a été isolé dans un rendement de 20 %. Nous avons avancé l'hypothèse que le groupement cyano, bien que linéaire, est tout de même plus encombrant qu'un simple hydrogène. Dans le but d'éloigner le groupement électroattracteur du centre cationique, l'hexafluorophosphate de *N*-méthyl-4-cyanopyridinium **130** a été investigué. Lorsque soumis aux conditions de RCM, le macrocycle **116** a encore une fois été isolé dans un rendement de 20 % (Tableau 3, Numéro 6). Suivant notre hypothèse que le groupement cyano est encombrant, nous l'avons remplacé par un plus petit groupement électroattracteur. C'est pourquoi le tétrafluoroborate de *N*-méthyl-2-fluoropyridinium **124** a été investigué. Malheureusement, cet essai a été décevant et lorsque l'ECC a été soumis à la fermeture du macrocycle, le macrocycle **116** a été isolé dans un rendement de seulement 20% (Tableau 3, Numéro 5). Suivant ces résultats, nous avons investigué l'effet d'un noyau électroniquement plus riche que la pyridine en installant un groupement *N,N*-diméthylamine sur la position 4 de la pyridine. Le diméthylaminopyridinium **133** a donc été investigué, mais tout comme pour les autres modifications mentionnées précédemment, la modification n'a pas engendré d'augmentation dans le rendement de macrocycle obtenu. En effet, le macrocycle **116** a été isolé dans un rendement de 20% (Tableau 3, Numéro 8). Sans trop avoir de succès au niveau des substitutions sur le noyau pyridinium, nous avons

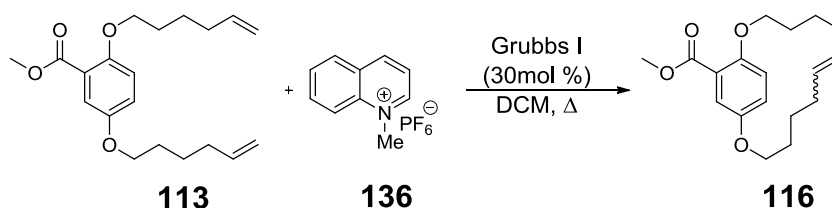
investigué la modification du substituant *N*-alkyle (Tableau 3, Numéros 9 et 10). Un groupement benzyle a été mis en place pour donner l'hexafluorophosphate de *N*-benzylpyridinium **154**. À notre grande surprise, cette substitution s'est révélée moins néfaste pour la fermeture du macrocycle que les modifications précédentes. En effet, le macrocycle **116** a été isolé dans un rendement de 30 % (Tableau 3, Numéro 9). Nous avons donc voulu vérifier s'il était possible de modifier les propriétés électroniques de l'ECC en positionnant un groupement nitro en position 4 du groupement benzyle. À cet effet, l'hexafluorophosphate de *N*-4-nitrobenzylpyridinium **144** a été investigué, mais ce changement n'a occasionné aucun changement pour la fermeture de cycle puisque le macrocycle **116** a été obtenu dans un rendement de 30 % (Tableau 3, Numéro 10).

L'étape suivante consistait à investiguer le potentiel à aider la fermeture de cycle des ECCs possédant plusieurs anneaux aromatiques (Tableau 3, Numéros 11 à 14). Le premier ECC de ce type à être testé est l'hexafluorophosphate de *N*-méthylquinolinium **136**. Lorsqu'utilisé dans la réaction de fermeture de cycle, cet ECC a permis de produire le macrocycle **116** dans un rendement supérieur, soit 45 % (Tableau 3, Numéro 13). Suivant ce succès, nous avons modifié l'emplacement du centre cationique. Lorsque l'hexafluorophosphate de *N*-méthylisoquinolinium **137** a été testé dans la réaction de fermeture de cycle, le macrocycle **108** a été isolé dans un rendement de 25 % (Tableau 3, Numéro 11). Ensuite, nous avons investigué un ECC possédant un anneau aromatique de plus. Lorsque l'hexafluorophosphate de *N*-méthylphénanthridinium **142** a été testé dans les conditions de macrocyclisation, le macrocycle **116** a été isolé dans un rendement de 30 % (Tableau 3, Numéro 12). L'ECC de *N*-méthylquinolinium hexafluorophosphate **136** était donc le plus performant. Une dernière tentative de modification a été faite pour appauvrir en électron le centre cationique. hexafluorophosphate **145** a été investigué. Lorsque testé dans les conditions de macrocyclisation, il a produit le macrocycle **116** dans un



rendement de 45 % (Tableau 3, Numéro 14). Il est intéressant de constater que l'hexafluorophosphate de *N*-méthyl-3-cyanoquinolinium **145** a permis d'obtenir le même rendement de macrocycle isolé que l'hexafluorophosphate de *N*-méthylquinolinium **136**. Ceci nous amène à croire que l'empilement  $\pi$  de l'ECC avec le substrat est différent pour ceux-ci que pour les sels de pyridinium et que l'effet stérique engendré par le groupement cyano n'est plus aussi important que pour les sels de pyridinium. Le *N*-méthylquinolinium  $\text{PF}_6^-$  **136** s'est révélé être le meilleur ECC cationique que nous avons investigué.

**Tableau 4 Investigation de la quantité d'ECC optimale pour performer la macrocyclisation**



Numéro	Équivalent d'ECC	Rendement de macrocycle <b>116</b> (%)
1	1	25
2	10	27
3	20	45
4	50	22

Une fois avoir déterminé que le *N*-méthylquinolinium  $\text{PF}_6^-$  **136** est le meilleur ECC que nous avons investigué, nous avons procédé à une étude pour déterminer la quantité d'ECC optimale pour arriver à produire la macrocyclisation (Tableau 4). La macrocyclisation en présence de 1 équivalent d'ECC **136** par rapport au précurseur **113** a permis l'isolation du macrocycle **116** avec un rendement de 25 % (Tableau 4, Numéro 1). La réaction a été répétée en présence de 10 équivalents d'ECC par rapport au substrat de départ et a donné un rendement de macrocycle isolé de 27 %

(Tableau 4, Numéro 2). Pour des raisons que nous n'avons pas encore réussi à élucider, la quantité optimale d'ECC **136** se trouve aux environs de 20 équivalents par rapport au substrat à cycliser. Ce ratio d'ECC produit le macrocycle dans un rendement de 45% (Tableau 4, Numéro 3). Lorsqu'on continue d'augmenter le ratio d'ECC à 50 équivalents, le rendement diminue à 22% (Tableau 4, Numéro 4). Bien qu'une quantité inférieure à 20 équivalents puisse tout de même produire une quantité appréciable de macrocycle, la facilité à recycler les ECC fait vite oublier la grande quantité d'ECC nécessaire pour avoir un rendement optimal de macrocycle (voir section 3.3).

## 2.4 Conclusion de l'optimisation des ECCs cationiques.

Pour conclure, un ECC peu dispendieux permet d'exercer un contrôle de conformation efficace sur un précurseur alcénique de macrocycle rigide a été trouvé. Après l'analyse des résultats des expériences de modification du contre-ion, il semble raisonnable de conclure que l'encombrement stérique ainsi que la force de la pair d'ion avec le substrat à cycliser sont deux facteurs qui influencent grandement l'efficacité du contrôle de conformation. Un contre-ion plus petit et qui possède une force de pair d'ion plus faible semble être favorable aux interactions  $\pi$ -cation recherchées. Du côté des expériences portant sur la modification des propriétés électroniques des ECCs, il semble que ni un groupement électroattracteur, ni un groupement électrodonneur ne permette d'augmenter le rendement du produit macrocyclique. Il est toutefois surprenant qu'aucune différence n'ait été observée quant à l'effet des différentes positions des groupements ajoutés sur le noyau aromatique de l'ECC ainsi qu'à la nature même des différents groupements investigués. Aussi, une substitution au niveau *N*-alkyle semble moins dommageable pour les interactions avec le substrat **113** que celles apportées sur le noyau aromatique de la pyridine. En dernier lieu, le *N*-méthylquinolinium PF<sub>6</sub><sup>-</sup> **136** et le *N*-méthyl 3-cyanoquinolinium PF<sub>6</sub><sup>-</sup> **145** sont les ECC les plus performants. Cependant, le meilleur candidat pour

promouvoir la macrocyclisation est le *N*-méthylquinolinium PF<sub>6</sub><sup>-</sup> **136** en raison de sa performance de cyclisation et de son prix de synthèse très bas (2,57\$/mol pour le quinolinium contre 2377\$/mol pour l'alcool pentafluorobenzyle et 5875\$/mol pour la 3-cyanoquinoline<sup>63</sup>). Finalement, une nouvelle méthode générale de contrôle de conformation a été mise à profit dans le but de former des macrocycles de type cyclophane. Cette méthode ne nécessite aucune modification pour attacher ou détacher cet ECC, ce qui permet de réduire de deux étapes synthétiques la synthèse de tels macrocycles et simplifie en même temps la planification de leur synthèse (Schéma 13).

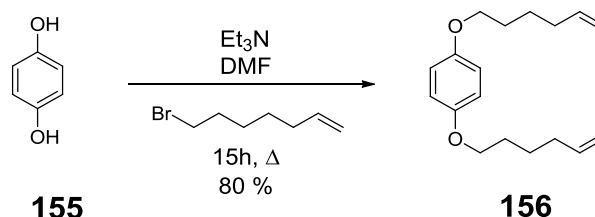
---

<sup>63</sup> Prix en date d'octobre 2010 sur le site web de Sigma Aldrich Canada : <http://www.sigmaaldrich.com/canada-francais.html>

## Chapitre 3 Exploration du champ d'application des ECC cationiques

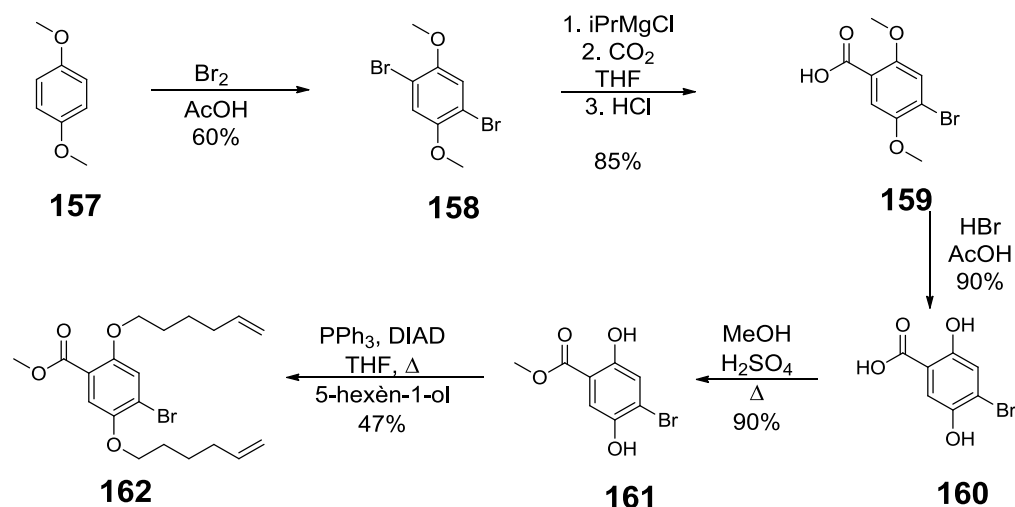
### 3.1 Synthèse des différents substrats alcéniques précurseurs de la macrocyclisation par RCM

Avec un ECC permettant la fermeture de macrocycles en main, nous avons investigué le champ d'application de celui-ci. Premièrement, il était important de déterminer si la fonction ester méthylique est importante pour la fermeture du cycle. Ensuite, nous désirions évaluer s'il était possible de faire des substitutions sur le cycle aromatique. En troisième partie, nous désirions vérifier si l'ECC était toujours efficace lorsque les chaînes étaient placées autrement qu'en position para. Finalement, il semblait pertinent de vérifier si les ECC pouvaient permettre de produire une quantité appréciable de macrocycle tout en réduisant la quantité de solvant dans la réaction. Nous avons donc synthétisé les précurseurs **156**, **162**, **165**, **168**, **169** et **171** dans le but de répondre à ces questions.



**Schéma 18 Synthèse d'un précurseur macrocyclique pour la RCM qui ne porte pas d'ester**

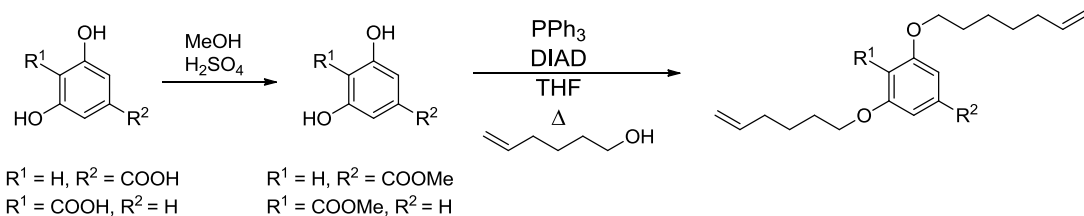
L'hydroquinone **155** a ainsi été mise en présence de triéthylamine dans du DMF. Ensuite, du 6-bromo-1-hexène a été ajouté pour alkyler les deux phénols en une étape (Schéma 18). Le produit 1,4-di-(5-hexynyloxy)benzène **156** a été isolé dans un rendement de 80%.



**Schéma 19 Synthèse d'un précurseur de macrocyclisation pour la RCM portant un noyau aromatique polysubstitué**

La synthèse d'un précurseur de macrocyclisation possédant un noyau aromatique brominé a commencé par le 1,4-diméthoxybenzène **157** qui a été brominé à l'aide de  $\text{Br}_2$  dans l'acide acétique. Le composé dibromé **158** a été obtenu dans un rendement de 60% (Schéma 19). L'acide carboxylique a été installé en mettant le 1,4-dibromo-2,5-diméthoxybenzène **158** en présence de chlorure d'isopropylmagnésium pour faire un échange métal-halogène. L'intermédiaire a ensuite été trappé par l'ajout de dioxyde de carbone solide. Le carbonate qui en a résulté a été parachevé par une acidification en présence de  $\text{HCl}$ . L'acide 4-bromo-2,5-diméthoxybenzoïque **159** a ainsi été obtenu dans un rendement de 85%. Les deux groupements méthoxy ont été déprotégés en mettant l'acide 4-bromo-2,5-diméthoxybenzoïque en présence de  $\text{HBr}$  dans l'acide acétique. L'acide 4-bromo-2,5-dihydroxybenzoïque **160** a ensuite été estérifié dans du méthanol en présence de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Le 4-bromo-2,5-dihydroxybenzoate de méthyle **161** a été subséquemment obtenu dans un rendement de 90%. Après, les deux chaînes alcéniques ont été installées en une seule étape par une réaction de Mitsunobu en mettant **161** dans du THF en présence de triphénylphosphine, de diisopropylazodicarboxylate et de 5-hexène-1-ol. Le précurseur macrocyclique dialcylé **162** a finalement été isolé avec un rendement de 47%.

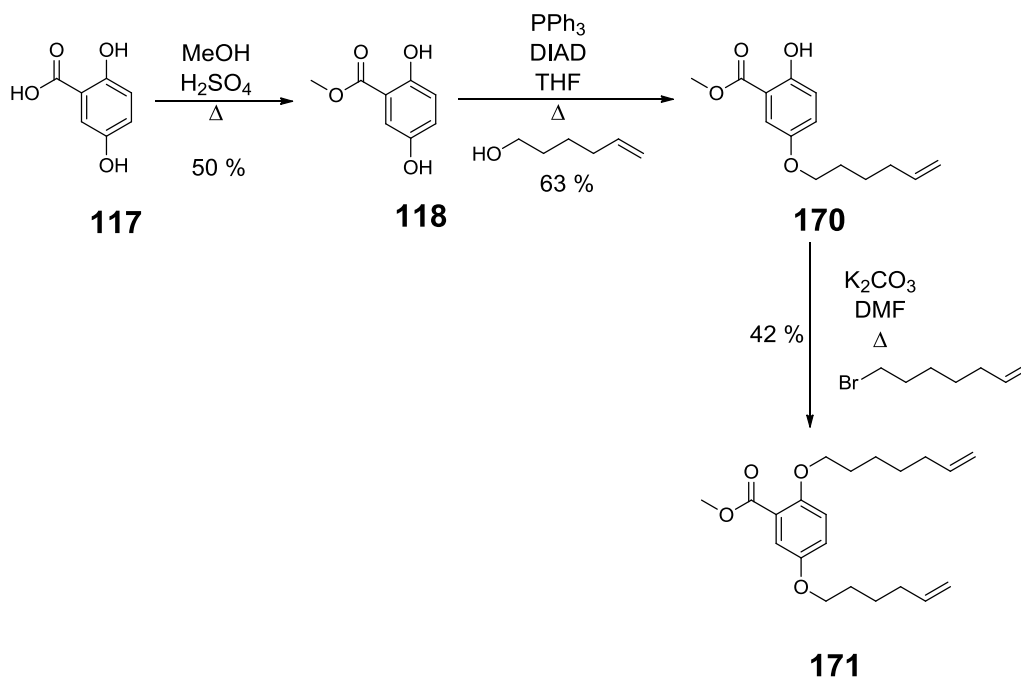
**Tableau 5 Synthèse des deux précurseurs de macrocyclisation pour la RCM dont les chaînes alcéniques sont positionnées en méta l'une par rapport à l'autre**



Numéro	Produit de départ	Estérification (%)	Ester intermédiaire	Mitsunobu (%)	Précurseur acyclique
1	 <b>163</b>	53	 <b>164</b>	59	 <b>165</b>
2	 <b>166</b>	38	 <b>167</b>	60	 <b>168</b>

Les deux substrats ci-haut ont été synthétisés de la même façon à partir de leur précurseur acide respectif (Tableau 5). L'acide 3,5-dihydroxybenzoïque **163** a été estérifié dans le méthanol en présence d'acide sulfurique. L'ester résultant **164** a été isolé après cette étape avec un rendement de 53%. Les deux chaînes ont été ajoutées en une seule étape par une réaction de Mitsunobu. Pour ce faire, l'ester **164** a été dissout dans du THF et a été mis en présence de triphénylphosphine, de diisopropylazodicarboxylate et de 5-hexen-1-ol. Après ceci, le diène **165** a

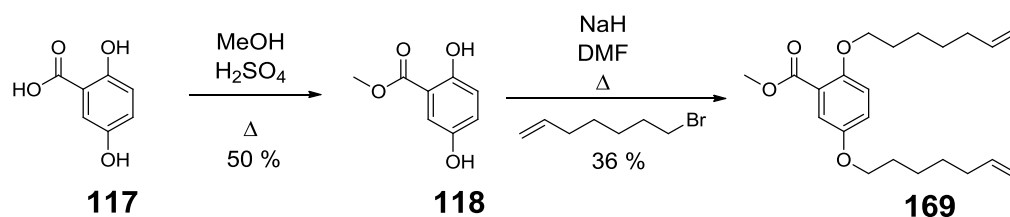
été isolé avec un rendement de 59% Tableau 5, Numéro 1). L'acide 2,6-dihydroxybenzoïque **166** a été estérifié dans le méthanol en présence d'acide sulfurique. L'ester résultant **167** a été isolé après cette étape avec un rendement de 38%. Les deux chaînes ont été ajoutées en une seule étape par une réaction de Mitsunobu. Après ceci, le diène **168** a été isolé avec un rendement de 60% Tableau 5, Numéro 2).



**Schéma 20 Synthèse du précurseur de macrocyclisation pour la RCM portant deux chaînes alcéniques de grandeurs différentes**

La synthèse du précurseur macrocyclique pour former un [13]paracyclophane a débuté par l'estérification de l'acide 1,4-dihydroxybenzoïque **117** dans du méthanol en présence d'acide sulfurique. Cette réaction a permis d'isoler l'ester **118** avec un rendement de 50%. La chaîne hexényle a été ajoutée en premier par une réaction de Mitsunobu en mettant l'ester **118** dans du THF en présence de 5-hexen-1-ol dans les conditions habituelles. Le produit monoalkylé **170** désiré a été récupéré dans un rendement de 63% (Schéma 20). Le phénol qui est le plus loin de l'ester réagit en premier lorsque la molécule est soumise à des conditions

d'alkylation. L'ester encombre de façon stérique l'environnement spatial du phénol voisin en même temps qu'il réduit sa densité électronique. Ceci a pour effet de réduire sa nucléophilicité et permet de faire une alkylation régiosélective. La chaîne heptényle a ensuite été ajoutée en mettant l'ester monoalkylé **170** dans du DMF avec du  $K_2CO_3$  puis du 7-bromo-1-heptène. L'ester dialkylé **171** a été obtenu dans un rendement de 42%.



**Schéma 21 Synthèse du 1,4-di(6-heptényloxy)benzoate de méthyle**

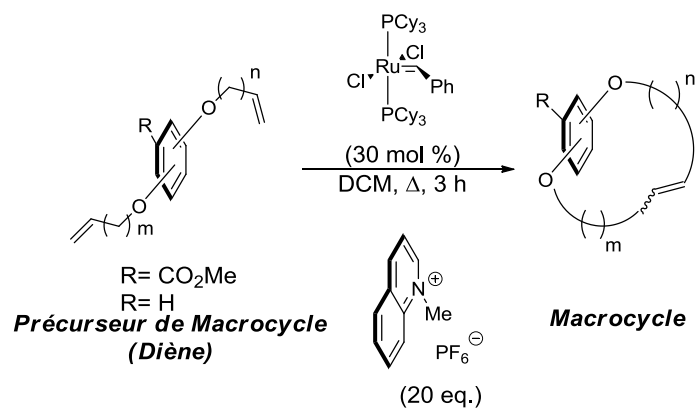
La synthèse d'un précurseur macrocyclique pour former un [14]paracyclophane a débuté en estérifiant l'acide 1,4-dihydroxybenzoïque **117** dans du méthanol en présence d'acide sulfurique. L'ester méthylique correspondant **118** a été obtenu dans un rendement de 50%. Ensuite, les deux chaînes alcéniques ont été attachées simultanément par une réaction  $S_N2$  en présence de NaH dans du DMF. Cette étape a permis d'obtenir l'ester dialkylé **169** dans un rendement de 36%.

### 3.2 Méthode générale de macrocyclisation par RCM et résultats obtenus lors de la fermeture des différents substrats

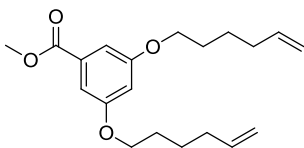
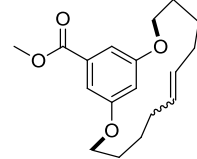
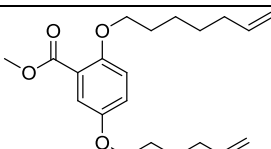
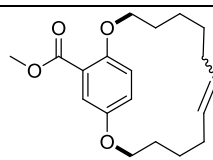
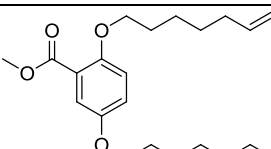
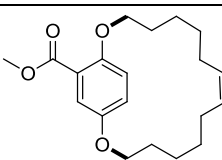
La méthode générale de macrocyclisation par RCM utilisée ici est identique à celle expliquée dans le Chapitre 2 pour faire l'analyse des différents ECC. L'ECC utilisé est le quinolinium **136** qui est ajouté dans un ratio de 20 équivalents par rapport au substrat à cycliser (Tableau 6).



**Tableau 6 Exploration du champ d'application du ECC 128 pour la macrocyclisation par la réaction de RCM**



Numéro	Précurseur acyclique	Macrocycle	Rendement de macrocyclisation (%)
0			0% (Contrôle sans ECC)
1	 <b>156</b>	 <b>172</b>	50
2	 <b>162</b>	 <b>173</b>	40
3	 <b>168</b>	 <b>174</b>	45

4	 <b>165</b>	 <b>175</b>	61
5	 <b>171</b>	 <b>176</b>	55
6	 <b>169</b>	 <b>177</b>	89

Suivant l'étude qui visait à trouver un bon ECC, il a été déterminé qu'en présence de l'ECC **136**, le précurseur macrocyclique **113** a produit le [12]paracyclophane **116** dans un rendement de 45%. Le ratio d'isomère cis/trans n'a pas été déterminé, un mélange est observé dans la plupart des cas. Avec ce résultat comme point de départ, nous avons débuté la macrocyclisation systématique de chacun des précurseurs alcéniques mentionnés dans la section précédente. Lorsque le diène **156** a été soumis aux conditions générales de RCM décrites précédemment, le [12]paracyclophane **172** ne portant pas d'ester a été isolé dans un rendement de 50% (Tableau 6, Numéro 1). Suivant cette observation, nous avons identifié deux facteurs pouvant influencer cette hausse de rendement : l'effet stérique causé par l'ester, ou bien la réduction de la densité électronique du système aromatique par ce dernier. Aucune analyse approfondie n'a été pratiquée à ce jour pour déterminer plus précisément la cause de cette hausse. Lorsque le substrat portant un substituant en position

4 a été soumis aux conditions de RCM, le [12]paracyclophane **173** a été récupéré dans un rendement de 40% (Tableau 6, Numéro 2). Ce résultat encourageant démontre que la présence d'un substituant de la grosseur d'un brome est tolérée. Nous désirions aussi vérifier s'il était possible d'induire un contrôle de conformation lorsque les chaînes alkyles ne sont pas en position para l'une par rapport à l'autre. C'est pourquoi nous avons investigué la cyclisation du substrat **168** qui a été converti en un [12]métacyclophane **174** dans un rendement de 45% (Tableau 6, Numéro 3). Ce résultat, quoiqu'encourageant, peut laisser croire que l'ECC est moins efficace pour les métacyclophanes, car bien que le cycle du métacyclophane soit moins rigide, le rendement est identique que pour le [12]paracyclophane **116**. Cependant, lorsque nous avons soumis le précurseur **165** à la macrocyclisation, le rendement du [12]métacyclophane **175** obtenu a été de 61% (Tableau 6, Numéro 4). Il est intéressant de noter que le fait d'éloigner l'ester de l'autre côté de l'aromatique a permis d'augmenter le rendement de 16% (Tableau 6, Numéro 3 comparé à Numéro 4). En dernier lieu, nous avons investigué la fermeture de cycles plus grands. Le [13]paracyclophane **176** a été cyclisé à partir de son précurseur **171** dans un rendement isolé de 55% (Tableau 6, numéro 5). Cette hausse de 10% par rapport au [12]paracyclophane **116** est un bon indice de la réduction de la rigidité engendrée par l'incorporation d'un carbone  $sp^3$  à la chaîne macrocyclique. Le dernier substrat à être cyclisé a été le précurseur alcénique **169** qui donne le [14]paracyclophane **177**. Ce substrat ne nécessite pas d'aide conformationnelle pour produire du macrocycle. En effet, sans ECC, le [14]paracyclophane **177** a été isolé dans un rendement de 55%. Nous désirions vérifier si l'ECC serait capable d'accroître le rendement de macrocycle isolé d'un tel substrat. Effectivement, l'ECC permet d'augmenter le rendement de macrocycle isolé même pour un substrat ne nécessitant pas d'aide conformationnelle à priori, car le [14]paracyclophane **177** a été isolé dans un rendement de 89% lorsque mis en présence du ECC **136** (Tableau 6, Numéro 6).

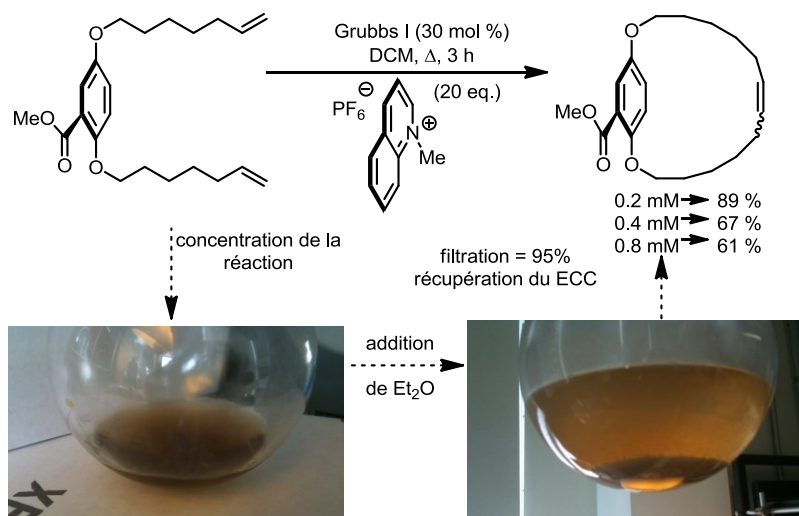
### 3.3 Études de l'effet de la concentration sur le rendement obtenu de macrocyclisation en présence d'ECC de type quinolinium et leur recyclabilité

Le résultat obtenu dans la section précédente avec le [14]paracyclophane **169** nous a amenés à nous demander s'il était possible d'augmenter la concentration de la réaction tout en conservant un rendement acceptable de macrocycle isolé. Avec les normes environnementales qui prennent de plus en plus de place dans notre société, la question du gaspillage des différentes sources de carbone ainsi que la production de gaz à effet de serre lors de leur combustion nous porte à développer des procédés chimiques plus verts. Un procédé dit vert est moins nocif pour l'environnement qu'un prédécesseur. Le gaspillage des produits pétroliers est aussi appelé perte de carbone. Dans une réaction chimique, la majorité des pertes de carbone proviennent du solvant. Ce phénomène est décuplé lors d'une réaction de macrocyclisation, car comme mentionné précédemment (Chapitre 1 Section 3.1), pour arriver à fermer un macrocycle il est nécessaire d'augmenter la dilution. Donc, cette étude vise à vérifier si l'ECC peut promouvoir la macrocyclisation dans une quantité de solvant inférieure tout en permettant l'isolation de macrocycle dans un rendement acceptable. Le [14]paracyclophane **177** a été choisi pour faire cette étude, car il est capable de cycliser par lui-même dans des conditions de haute dilution.

Lorsque le 1,4-di-(6-heptényloxy)benzoate de méthyle **169** a été soumis aux conditions de macrocyclisation dans la concentration habituelle de 0.2 mM sans ECC, le [14]paracyclophane **176** a été isolé dans un rendement de 50% (Figure 17). Il a été déterminé précédemment que le ECC augmente le rendement à 89% à cette concentration (Figure 17). La macrocyclisation a été performée dans deux fois moins de solvant, à 0.4 mM. À cette concentration, le macrocycle a été isolé dans un rendement de 67%. La macrocyclisation a été performée dans quatre fois moins de solvant, à 0.8 mM. À cette concentration, le macrocycle a été isolé dans un rendement de

61%. Il a donc été possible de réduire la quantité de solvant nécessaire pour performer la macrocyclisation de quatre fois tout en conservant un rendement supérieur à l'expérience de contrôle sans ECC (Tableau 6, numéro 0). Ceci démontre le potentiel des ECC de type quinolinium à permettre la macrocyclisation en utilisant beaucoup moins de solvant.

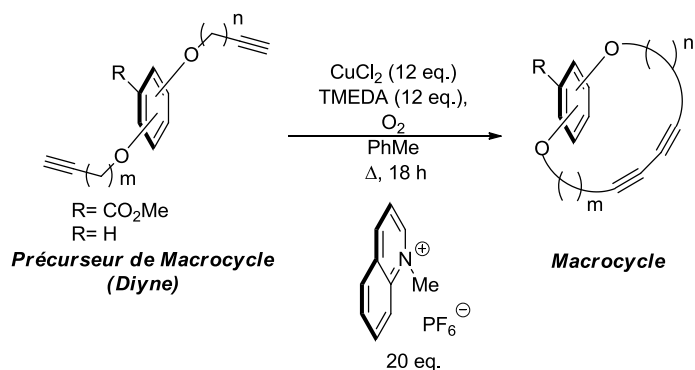
La nature cationique du ECC **136** permet de le récupérer de façon très rapide et très efficace (Figure 17). Les macrocycles produits sont solubles dans la majorité des solvants, donc en variant le solvant, il est possible de faire précipiter sélectivement le sel de quinolinium. En effet, après la réaction, il suffit de solubiliser le produit brut dans un minimum de solvant où tout est soluble, comme l'acétone. Ensuite il s'agit d'ajouter de l'éther diéthylique (pour les sels d'hexafluorophosphate) ou de l'acétate d'éthyle (pour les sels d'iodure) pour faire précipiter le sel. De cette façon, l'ECC **136** a été récupéré dans un rendement de 95% à 99% et ne nécessite qu'un léger séchage avant d'être prêt pour une nouvelle utilisation. Les résultats de cette étude sont donc positifs.



**Figure 17** Expériences de concentration de la macrocyclisation et recyclabilité des ECC

### 3.3 Champ d'application des ECC en utilisant la réaction de Glaser-Hay

Dans le but de démontrer la généralité de l'utilisation possible du ECC **136**, nous avons investigué la macrocyclisation avec le couplage de Glaser-Hay (Figure 18). La présence de quatre carbones d'hybridation sp dans le macrocycle augmente énormément la rigidité de celui-ci et cette rigidité semble un défi intéressant pour vérifier le potentiel du nouvel ECC **136**.

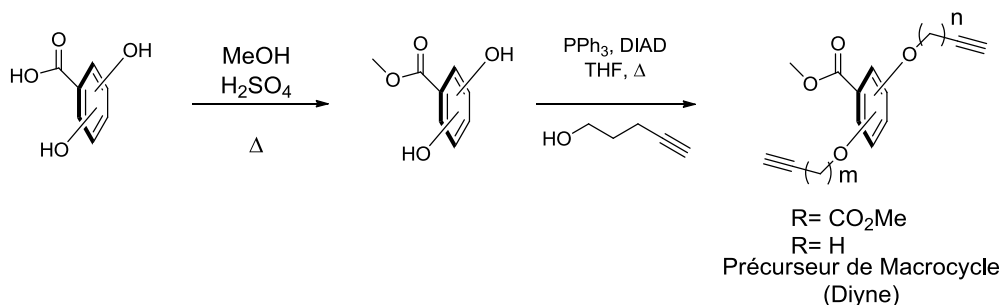


**Figure 18** Illustration générale de fermeture d'un macrocycle par le couplage de Glaser-Hay

### 3.3.1 Synthèse des différents substrats précurseurs alcyamiques de la macrocyclisation par le couplage de Glaser-Hay

La section suivante présente la synthèse des différents précurseurs alcyamiques qui seront cycliser à l'aide du couplage de Glaser-Hay.

**Tableau 7 Synthèse des précurseurs alcyamiques pour la macrocyclisation par le couplage de Glaser-Hay**



Numéro	Acide		Ester		Précurseur de macrocycle (diyne)
	Estérification (%)		Mitsunobu (%)		
1	 <b>178</b>	53	 <b>179</b>	52	 <b>180</b>
2	 <b>181</b>	50	 <b>182</b>	52	 <b>183</b>
3	 <b>184</b>	38	 <b>185</b>	57	 <b>186</b>

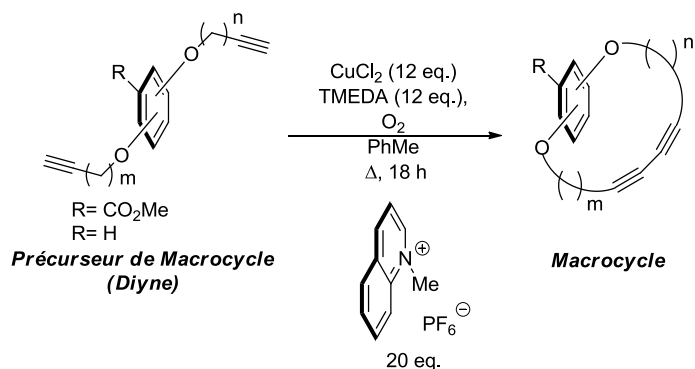
Les différents précurseurs alcyniques pour le couplage envisagé ont été synthétisés selon une méthode générale (Tableau 7). En premier lieu, l'acide carboxylique a été estérifié dans du méthanol en présence d'acide sulfurique. Les trois acides ont été estérifiés dans un rendement qui varie de 38% à 53% (Tableau 7, Numéros 1 à 3). Ensuite, l'ester a été soumis à une réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine, de diisopropylazodicarboxylate et de l'alcool alcynique dans du THF à reflux pour permettre la double alkylation en une étape. Les deux précurseurs de macrocyclisation **180** et **186** sont obtenus dans des rendements respectifs de 52% et 57%. Le précurseur **183** du paracyclophane **187** est obtenu dans un rendement de 52%.

### **3.3.2 Méthode générale de fermeture de macrocycle par couplage de Glaser-Hay et résultats obtenus lors de la fermeture des différents substrats**

La section suivante présente les résultats de fermeture de cycle des substrats de la dernière section. Les 12 équivalents de cuivre et de TMEDA sont utilisés dans le couplage de Glaser-Hay ici car elles ont été déterminées comme étant optimale pour arriver à consommer complètement le substrat acyclique. Des substrats alcyniques portant des chaînes en position meta sont cyclisés dans le but de vérifier la généralité de la méthode. Leur rigidité cyclique est aussi moindre que leur analogue para.

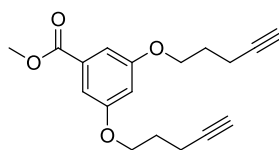
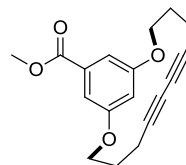


**Tableau 8 Résultats obtenus lors de la macrocyclisation des substrats alcyniques par la réaction de Glaser-Hay**



Numéro	Précurseur macrocyclique (diyne)	Macrocycle	Rendement (%)
0	 <b>183</b>	 <b>187</b>	0% (contrôle sans ECC)
1	 <b>183</b>	 <b>187</b>	33%
2	 <b>186</b>	 <b>188</b>	42%

3

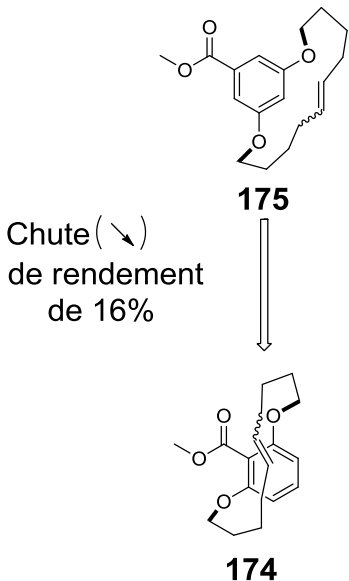
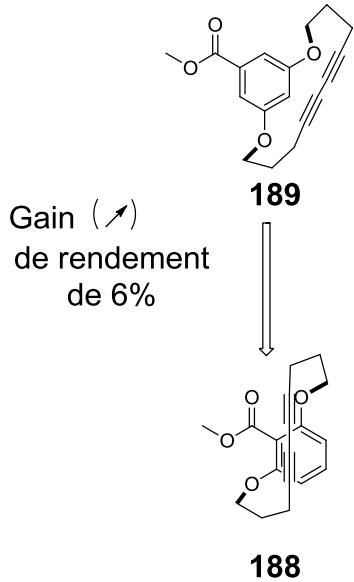
**180****189**

36%

Le 1,4-di-(6-hexynyloxy)benzoate de méthyle **183** (Tableau 8, Numéro 0 et 1) a été dissous dans du toluène et mis en présence du complexe de cuivre avec et sans le ECC **136**. Le [14]paracyclophane **187** a alors été isolé avec un rendement de 33% lorsqu'en présence du ECC. Cependant sans ECC le monomère **183** polymérise complètement dans le mélange réactionnel. Ceci confirme la généralité potentielle de ces ECC vis-à-vis différentes méthodes de fermeture de cycles possibles. Le rendement plus faible que pour les produits de la métathèse de fermeture de cycle est attribuable à la grande rigidité cyclique engendrée par les quatre carbones d'hybridation sp présents dans le cycle final. Suivant la même méthode, les deux métacyclophanes **188** et **189** ont été obtenus dans un rendement de 42% et 36% respectivement (Tableau 8, Numéros 2 et 3). Le rendement supérieur obtenu par rapport au paracyclophane pour les deux métacyclophane est attribuable à la réduction de rigidité du macrocycle. Cependant, la tendance du rendement macrocyclique du métacyclophane **189** comparé à son homologue **188** (Tableau 9) est inversée lorsque l'on compare le couplage de Glaser-Hay et la métathèse de fermeture de cycle. Pour la métathèse, l'ester semble interférer et ainsi réduire le rendement du produit de macrocyclisation (Tableau 9, Gauche). L'inverse est observé pour le couplage de Glaser-Hay où l'ester semble avoir un effet positif sur le produit de macrocyclisation observé (Tableau 9, Droite). Dans tous les cas, ces résultats sont très intéressants puisque sans la présence d'un ECC, aucun de ces produits ne peut être cyclisé. De plus, le succès avec le couplage de Glaser-Hay nous démontre la capacité de l'ECC **136** à promouvoir la macrocyclisation efficacement à haute température et en

présence d'un solvant électroniquement riche comme le toluène, pouvant entrer en compétition avec l'ECC par des interactions  $\pi$ -cation avec le substrat.

**Tableau 9 Comparaison entre le rendement obtenu lors de la macrocyclisation des substrats de type métacyclophane alcénique et alcynique**

Métacyclophanes produits lors de la macrocyclisation par RCM ainsi que le rendement dans lequel ils ont été obtenus.	Métacyclophane produits lors de la macrocyclisation par Glaser-Hay ainsi que le rendement dans lequel ils ont été obtenus.
 <p>Chute (↘) de rendement de 16%</p> <p><b>175</b></p> <p><b>174</b></p>	 <p>Gain (↗) de rendement de 6%</p> <p><b>189</b></p> <p><b>188</b></p>

### 3.4 Conclusion sur le champ d'application des ECC de type quinolinium

En conclusion, lors de la macrocyclisation par RCM, nous avons déterminé que la fonction ester n'est pas essentielle au bon fonctionnement de la réaction (Tableau 6, numéro 1). Elle est plutôt tolérée et permet

potentiellement de faire des modifications ultérieures au centre aromatique. La présence d'halogène sur le cycle aromatique est aussi tolérée. Il semblerait que malgré sa grosseur, le brome ne se fasse que très peu remarquer (Tableau 6, Numéro 2). Lorsqu'on regarde les deux métacyclophanes formés (Tableau 6, Numéros 3 et 4), il semble que l'ester encombre substantiellement le site de macrocyclisation puisque lorsqu'on l'envoie du côté opposé de l'aromatique, le rendement grimpe par 16%. La rigidité du cycle peut être appréciée par l'augmentation du rendement obtenu lorsqu'on ajoute un carbone au macrocycle. En effet, une augmentation de rendement de 10% est enregistrée lors de la macrocyclisation lorsque le [13]paracyclophane **168** (Tableau 6, Numéro 5) est comparé au [12]paracyclophane **116** (Tableau 4, Numéro 3). L'ECC est aussi efficace pour les macrocycles qui se referment sans la présence d'un ECC. En effet le [14]paracyclophane **187** (Tableau 6, Numéro 6) cyclise sans l'aide d'un ECC dans un rendement de 50%. Par contre, lorsque mis en présence d'un ECC de type quinolinium, le rendement de macrocyclisation grimpe à 89%. Il a été démontré qu'il est possible d'utiliser le ECC **136** pour réduire la quantité de solvant nécessaire à la macrocyclisation tout en conservant un rendement macrocyclique acceptable (Figure 17). Le ECC est très facilement recyclé par précipitation instantanée et une simple filtration. Les ECC de type quinoliniums sont un procédé vert, ils permettent non seulement de produire facilement de nouveaux macrocycles mais aussi de réduire la quantité de solvant requise pour synthétiser ceux déjà connus. La possibilité d'utiliser les ECC pour former des macrocycles possédant un motif diyne par le couplage de Glaser-Hay a été démontrée. Le rendement est plus faible que pour la métathèse d'oléfines, car le produit final contient quatre carbones d'hybridation *sp* dans le pont *ansa*, ce qui lui confère une très grande rigidité. Néanmoins, les [12]métacyclophanes ainsi que les [14]paracyclophanes ont tous été synthétisés avec succès (Tableau 8).

## Annexe I: Procédures expérimentales et spectres RMN:

### General:

Toutes les réactions qui ont été réalisées dans des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère inerte d'argon ou d'azote dans de la verrerie qui a déjà été séchée pendant une nuit à 120 °C ou a été séchée à la flamme et refroidie sous un flux d'argon ou d'azote<sup>64</sup>. Tous les produits chimiques ont été obtenus auprès de Sigma-Aldrich Chemical Company ou Strem Chemicals et sont de qualité réactive. L'iodure de N-méthylpyridinium peut être acheté chez Aldrich ou préparé conformément aux procédures signalées. Hexafluorophosphate de N-méthyl-2-fluoropyridinium a été préparé conformément aux procédures de la littérature<sup>65</sup>. Le composé **1**<sup>66</sup> et 1,4-di-(hexényloxy) benzène<sup>67</sup> ont été préparés conformément à des procédures de la littérature. Les solvants ont été obtenus auprès de VWR International Co. Anhydrous solvants (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, le toluène et le n-hexane) ont été séchés et désoxygénés en utilisant un système GlassContour (Irvine, CA). Les rendements isolés reflètent la masse obtenue après une chromatographie flash dans une colonne de gel de silice. Les composés organiques ont été purifiés par la méthode décrite par WC Still<sup>68</sup> et l'utilisation de gel de silice obtenu à partir de la compagnie Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Les chromatographies sur couche mince analytiques (CCM) ont été effectuées sur un gel de silice 60 monté sur un verre revêtu d'un indicateur de fluorescence (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F<sub>254</sub>). La visualisation de la plaque CCM a été réalisée à l'aide d'une lampe UV (254 nm), révélateurs chimiques ninhydrine, CAM, Permanganate de potassium ou *p*-anisaldehyde. Tous les éluants sont présentés comme des solutions v/v. La concentration se réfère à l'élimination des matières volatiles à basse pression sur un évaporateur rotatif. Tous les composés étaient homogènes par chromatographie sur couche mince (CCM) et par RMN 1H. Les spectres RMN ont été pris dans le chloroforme deutéré utilisant un appareil Bruker AV-300 et AV-400, sauf pour indication contraire. Les signaux dus au solvant ont servi comme étalon interne. Les paramètres d'acquisition sont indiqués sur tous les spectres. Les déplacements chimiques en RMN 1H et les constantes de couplage ont été déterminées en supposant un comportement de premier ordre. La multiplicité est indiquée par un ou plusieurs des éléments suivants: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (large), la liste des constantes de

<sup>64</sup> Shriver, D. F.; Dreznon, M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

<sup>65</sup> Picquet, M.; Stutzmann, S.; Tkatchenko, I.; Tommasi, I.; Zimmermann J.; Wasserscheid, P. *Green Chem.* **2003**, *5*, 153.

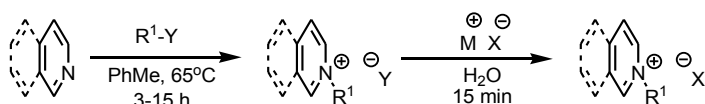
<sup>66</sup> Collins, S. K.; El-Azizi, Y.; Schmitzer, A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *17*, 6397.

<sup>67</sup> Hoye, T. R.; Ye, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1801.

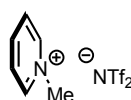
<sup>68</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

couplage (J) correspond à l'ordre de l'assignation de la multiplicité. Les affectations qui ont été faites par RMN  $^1\text{H}$  basée sur le déplacement chimique et de la multiplicité et ont été confirmés, lorsque nécessaire, par le découplage homonucléaire, 2D expériences COSY. Les affectations qui ont été faites  $^{13}\text{C}$  sur la base de déplacement chimique et de la multiplicité et ont été confirmés, lorsque nécessaire, par deux expériences de corrélation de dimensions (HSQC). La spectroscopie de masse à haute résolution (HRMS) a été réalisée par le Centre régional de spectrométrie de masse au Département de Chimie de l'Université de Montréal à l'aide d'un système Agilent LC-MSD TOF en mode d'ionisation ESI.

#### SYNTHESIS OF PYRIDINIUM OR QUINOLINIUM CONFORMATIONAL CONTROL ELEMENTS.

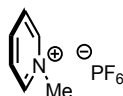


**General Procedure for the Synthesis of Pyridinium or Quinolinium Salts:** To a stirred solution of the pyridine or aza-heterocycle in toluene was added iodomethane (4 equiv.). The reaction mixture was heated to 65°C and left to stir for 3-15 hours depending on the substrate. The product precipitates as it is formed. After cooling to room temperature, the mixture is filtered and the crude solid is washed with ethyl acetate. The crude solid is then recrystallized by dissolving the crude solid in a minimum amount of acetone and slow addition of ethyl acetate. The recrystallized iodide salt is then dissolved in distilled water and counter-ion exchange is promoted by addition of an excess of another salt (normally  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (1.3 equiv)). A precipitate is quickly formed, collected by filtration and washed with distilled water. The wet salt is dried by dissolving in dichloromethane, followed by the addition of sodium sulfate, filtration and evaporation of the organic solvent. Any remaining water can be removed by heating the salt in a drying oven overnight (110°C).

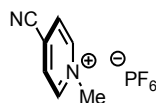


***N*-Methyl pyridinium bistriflylamide (121):** Following the general procedure, pyridine (0.69 mL, 8.51 mmol) and iodomethane (2.12 mL, 34 mmol) were dissolved in toluene (25 mL) and stirred at 65°C for 6 hours. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{LiNTf}_2$  (2.60 g, 9.07 mmol) to the cold aqueous solution, however the product appears as a viscous oil. Ethyl acetate was then added to precipitate any remaining iodide salt. The organic ethyl acetate phase is then separated, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and evaporated to afford the product as a yellow semi-solid at room temperature (2.61 g, 82%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

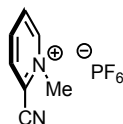
*DMSO-*d*<sub>6</sub>*)  $\delta$  ppm 9.0 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 8.6 (,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 8.1 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 4.3 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 145.6, 145.1, 127.7, 119.3 (q,  $J$  = 320.8 Hz), 48.0; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}$   $[\text{M}]^+$ , 94.0651, found 94.0653.



***N*-Methyl pyridinium hexafluorophosphate (122):** Following the general procedure, pyridine (0.69 mL, 8.51 mmol) and iodomethane (2.12 mL, 34 mmol) were dissolved in toluene (25 mL) and stirred at 65°C for 6 hours. Following purification the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (1.53 g, 9.40 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  to afford the product as a white solid (2.70 g, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, *DMSO-*d*<sub>6</sub>*)  $\delta$  ppm 8.97 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.57 (dd,  $J$  = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 8.12 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, *DMSO-*d*<sub>6</sub>*)  $\delta$  ppm 146.4, 145.9, 128.6, 48.8; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 94.0651, found 94.0652.

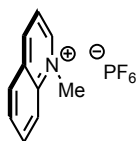


***N*-Methyl 4-cyanopyridinium hexafluorophosphate (127):** Following the general procedure, 4-cyanopyridine (2.0 g, 19 mmol) and iodomethane (4.78 mL, 77 mmol) were dissolved in toluene (50 mL) and stirred at 65°C for 15 hours. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (4.26 g, 24.7 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off, then dissolved in ethyl acetate and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  to remove residual water.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was filtered off and the solution evaporated to afford the product as a white solid (2.53 g, 50%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, *DMSO-*d*<sub>6</sub>*)  $\delta$  ppm 9.26 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 8.67 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, *DMSO-*d*<sub>6</sub>*)  $\delta$  ppm 147.9, 131.4, 127.5, 115.7, 49.8; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 119.0604, found 119.0634.

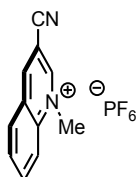


***N*-Methyl 2-cyanopyridinium hexafluorophosphate (130):** Following the general procedure, 2-cyanopyridine (4.4 g, 42 mmol) and iodomethane (10.52 mL, 169 mmol) were dissolved in toluene (100 mL) and stirred at 65°C for 15 hours. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (0.689 g, 4.2 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off, then dissolved in ethyl acetate and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  to remove residual water.

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was filtered off and the solution evaporated to afford the product as a white solid (860 mg, 8%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.46 (ddd, *J* = 7.8, 6.1, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 149.6, 146.6, 133.8, 131.8, 111.7, 48.8; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 119.0604, found 119.0606.

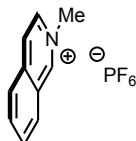


***N*-Methyl quinolinium hexafluorophosphate (136):** Following the general procedure, quinoline (8.34 mL, 70.5 mmol) and iodomethane (17.6 mL, 282 mmol) were dissolved in toluene (200 mL) and stirred for 7 hours. Following purification the counter ion exchange took place by adding NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (14.9 g, 91.8 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off, then dissolved in ethyl acetate and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to remove residual water. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was filtered off and the solution evaporated to afford the product as a white solid (20 g, 98%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.31 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 150.20, 147.09, 138.34, 135.48, 130.34, 129.98, 129.21, 122.00, 119.11, 45.33; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N [M+H]<sup>+</sup>, 144.0808, found 144.0806.

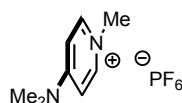


***N*-Methyl 3-cyanoquinolinium hexafluorophosphate (145):** Following the general procedure, 3-quinolinecarbonitrile (462 mg, 2.99 mmol) and iodomethane (0.75 mL, 12 mmol) were dissolved in toluene (25 mL) and left to stir for 15 hours at 65°C. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (135 mg, 0.82 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off and purified by crystallisation (diethyl ether) to afford the pure product as a white solid (200 mg, 21%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.56-8.41 (m, 2H), 8.19 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 0.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 153.3, 153.2, 140.2, 139.9, 132.7, 132.6, 129.3, 120.8, 115.8, 107.5, 47.1; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 169.0760, found 169.0762.

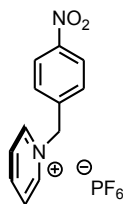




**N-Methyl isoquinolinium hexafluorophosphate (139):** Following the general procedure, isoquinoline (1.0 mL, 8.5 mmol) and iodomethane (2.11 mL, 34 mmol) were dissolved in toluene (25 mL) and stirred for 3 hours at 65°C. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (7.21 g, 44 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off and purified by crystallisation (diethyl ether) to afford the pure product as a white solid (2.43 g, 99%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.97 (s, 1 H), 8.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J = 7.8, 7.2$  Hz, 1H), 8.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.47 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 152.0, 138.0, 137.9, 137.1, 132.4, 131.4, 128.5, 128.3, 126.7, 49.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 144.0808, found 144.0807.

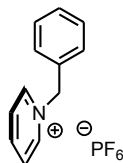


**N-Methyl N,N-dimethylaminopyridinium hexafluorophosphate (133):** Following the general procedure, 4-(dimethylamino)pyridine (2.0 g, 16 mmol) and iodomethane (4.0 mL, 65 mmol) were dissolved in toluene (60 mL) and stirred for 3 hours at 65°C. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (3.10 g, 19.2 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off and purified by crystallisation diethyl ether to afford the pure product as a white solid (2.0 g, 90%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 157.0, 144.1, 108.7, 45.2, 40.9; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 137.1073, found 137.1071.

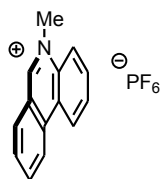


**N-4-Nitrobenzyl pyridinium hexafluorophosphate (152):** Following the general procedure, pyridine (0.54 mL, 7.0 mmol) and 4-nitrobenzyl chloride (1.45 g, 8.40 mmol) were dissolved in toluene (50 mL) and stirred for 15 hours at 70°C. Following purification, the counter ion exchange was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (0.63 g, 4.0 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off and purified by crystallisation (diethyl ether) to afford the pure product as a white solid (1.06 g, 44%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.21 (dd,  $J = 6.6, 1.1$  Hz, 2H), 8.66 (tt,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.21 (dd,  $J = 7.7, 6.7$  Hz, 2H), 7.75 (d,

$J = 8.9$  Hz, 2H), 6.00 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 149.2, 147.7, 146.5, 142.5, 131.3, 129.9, 125.5, 63.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 215.0815, found 215.0818.



***N*-Benzyl pyridinium hexafluorophosphate (154):** Following the general procedure, pyridine (0.7 mL, 8.6 mmol) and benzyl chloride (1.0 mL, 8.7 mmol) were dissolved in toluene (20 mL) and stirred for 15 hours at  $65^\circ\text{C}$ . Following purification, the counter ion was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (1.5 g, 9.0 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off and purified by crystallisation (diethyl ether) to afford the pure product as a white solid (2.18 g, 80%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.19 (d,  $J=5.26$  Hz, 1 H), 8.62 (tt,  $J=7.79$ , 1.44 Hz, 1 H), 8.18 (dd,  $J=6.80$ , 6.70 Hz, 2 H), 7.38 - 7.56 (m, 5 H), 5.84 (s, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 147.3, 146.1, 135.6, 130.7, 130.6, 130.0, 129.8, 64.6; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ , 170.0964, found 170.0963.



***N*-Methyl phenanthridinium hexafluorophosphate (142):** Following the general procedure, phenanthridine (0.9 g, 5 mmol) and iodomethane (1.25 mL, 20.0 mmol) were dissolved in toluene (25 mL) and stirred for 6 hours at  $65^\circ\text{C}$ . Following purification, the counter ion was performed by addition of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (1.07 g, 6.50 mmol) to the aqueous solution. The precipitate was filtered off and purified by crystallisation (diethylether) to give the pure product as a white solid (1.7 g, 99%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.29 (s, 1 H), 9.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 9.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.51-8.60 (m, 2H), 8.35-8.46 (m, 1H), 8.07-8.22 (m, 3 H), 4.67 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 157.3, 139.2, 135.5, 135.5, 133.9, 133.2, 131.7, 126.7, 126.0 124.9, 124.5, 121.4, 47.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}$  ( $\text{M}^+$ ) 194.0964, found 194.0968.

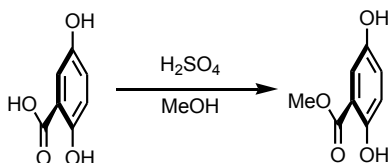
## SYNTHESIS OF MACROCYCLIZATION PRECURSORS.

In general, almost all macrocyclization precursors were prepared via Mitsunobu alkylation reactions. General procedures are given below for bis-alkylation reactions, and mono-alkylation of either di-hydroxylated or mono-hydroxylated starting materials.

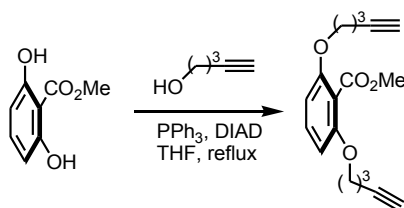
**General procedure I for Mitsunobu Bis-Alkylation:** To a stirred solution of the di-hydroxy precursor in THF was added triphenylphosphine (3.2 eq.), alcohol (3.2 eq.) and diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (3.2 eq.) in that order under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was heated at reflux for 2-15 hours, depending on the substrate. The solvent was evaporated to provide a crude reaction mixture which was purified by column chromatography on silica-gel to afford the desired product.

**General procedure II for Mitsunobu Mono-Alkylation of Di-hydroxy Starting Materials:** To a stirred solution of the di-hydroxy precursor in THF was added triphenylphosphine (0.95 eq.), alcohol (0.95 eq.) and diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (0.95 eq.) in that order under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was heated at reflux for 2-15 hours depending on the substrate. The solvent was evaporated to provide a crude reaction mixture which was purified by column chromatography on silica-gel to afford the desired product.

**General procedure III for Mitsunobu Mono-Alkylation of Mono-hydroxy Starting Materials:** To a stirred solution of the phenolic precursor in THF was added triphenylphosphine (3 eq.), alcohol (3 eq.) and diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) (3 eq.) in that order under N<sub>2</sub>. The reaction mixture was heated at reflux for 2-15 hours depending on the substrate. The solvent was evaporated to provide the crude reaction mixture which was purified by column chromatography on silica-gel to afford the desired product.

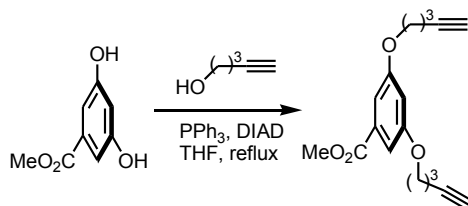


**Methyl-2,6-dihydroxybenzoate (118):** To a stirred solution of 2,6-dihydroxybenzoic acid (1.0 g, 6.5 mmol) in MeOH (100 mL) was added concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.50 mL). The reaction mixture was heated at reflux overnight. The reaction was quenched by adding NaHCO<sub>3</sub> saturated solution (100 mL) and the organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent evaporated to afford the desired product (136 mg, 14 %) as a solid. The <sup>1</sup>H NMR spectrum matched that previously reported in literature.<sup>3</sup>

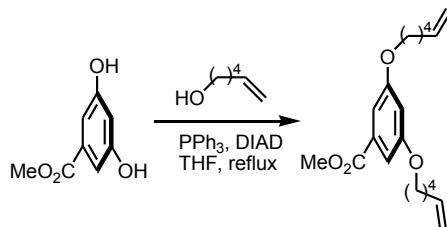


**Methyl-2,6-di(4-pentynyl-1-oxy)-benzoate (186):** Following the General Procedure I, methyl 2,6-dihydroxybenzoate (198 mg, 1.18 mmol), 4-pentyn-1-ol (317 mg, 3.77 mmol), DIAD (762 mg, 3.77 mmol) and triphenylphosphine (989 mg, 3.77 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (200 mg, 57%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (dt, *J* = 7.0, 2.6 Hz,

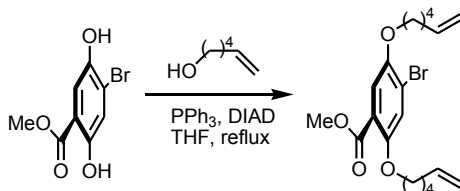
4H), 2.02-1.92 ppm (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 166.7, 156.6, 131.0, 113.9, 105.2, 83.4, 68.8, 67.0, 52.1, 28.1, 15.0 ppm; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 301.1435; found: 301.1434.



**Methyl-3,5-di-(4-pentynyl-1-oxy)-benzoate (180):** Following the General Procedure I, methyl 3,5-dihydroxybenzoate (300 mg, 1.78 mmol), 4-pentyn-1-ol (450 mg, 5.35 mmol), DIAD (1.08 g, 5.35 mmol) and triphenylphosphine (1.40 g, 5.35 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (279 mg, 52%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.18 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 6.65 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.09 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.41 (dt,  $J$  = 6.9, 2.6 Hz, 4H), 2.00 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.8, 159.9, 131.9, 107.8, 106.6, 83.3, 69.0, 66.4, 52.2, 28.0, 15.1 ppm; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 301.1433; found: 301.1434.

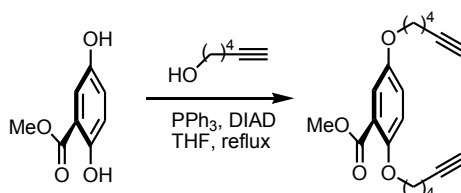


**Methyl-3,5-di-(4-hexenyl-1-oxy)-benzoate (165):** Following the General Procedure I, methyl 3,5-dihydroxybenzoate (300 mg, 1.78 mmol), 5-hexen-1-ol (450 mg, 5.35 mmol), DIAD (1.08 g, 5.35 mmol) and triphenylphosphine (1.40 g, 5.35 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (355 mg, 60%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.17 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H), 6.64 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 5.83 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 2H), 5.08-4.97 (m, 4H), 4.01 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.71-1.49 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 167.8, 160.9, 139.3, 132.7, 115.6, 108.4, 107.4, 68.9, 53.0, 34.2, 29.4, 26.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 333.2060; found: 333.2065.

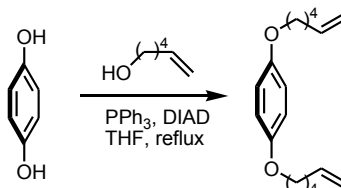


**Methyl-4-bromo-2,5-di-(4-hexenyl-1-oxy)benzoate (162):** Following the General Procedure I, methyl 4-bromo-2,5-dihydroxybenzoate (439 mg, 1.78 mmol), 4-pentyn-1-ol (450 mg, 5.35 mmol), DIAD (1.08 g, 5.35 mmol) and

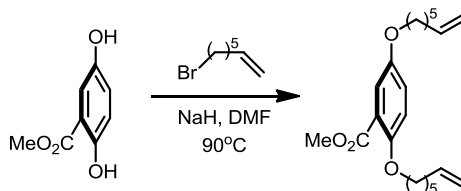
triphenylphosphine (1.40 g, 5.35 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (550 mg, 47%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.08-4.93 (m, 4H), 4.00 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 166.2, 153.0, 149.2, 119.7, 119.4, 117.6, 114.8, 69.9, 69.8, 52.1, 28.6, 28.5, 25.22, 25.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 411.1165; found: 411.1165.



**Methyl 2,5-di-(4-hexynyl-1-oxy)benzoate (183):** Following the General Procedure I, methyl-2,5-dihydroxybenzoate (300 mg, 1.78 mmol), 4-hexyn-1-ol (450 mg, 5.35 mmol), DIAD (1.08 g, 5.35 mmol) and triphenylphosphine (1.40 g, 5.35 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (459.6 mg, 52%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.31 (d,  $J$  = 3.11 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 3.97 (dt,  $J$  = 18.1, 6.2 Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 4H), 1.85-1.99 (m, 6H), 1.67-1.80 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 167.5, 153.6, 153.3, 121.8, 121.0, 117.4, 116.2, 85.0, 84.9, 70.1, 69.6, 69.5, 68.8, 52.8, 29.1, 29.1, 25.8, 25.8, 19.0, 18.9; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 329.1747; found: 329.1748.

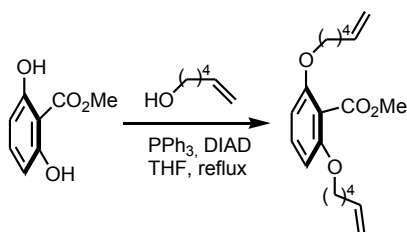


**1,4-di-(5-hexenyloxy)benzene (156):** Following the General Procedure I, hydroxyquinone (400 mg, 3.64 mmol), 5-hexyn-1-ol (1.14 g, 11.6 mmol), DIAD (1.21 g, 11.6 mmol) and triphenylphosphine (2.86 g, 11.6 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained as an oil and spectral data matched that obtained in the literature<sup>4</sup> (101 mg, 10%).

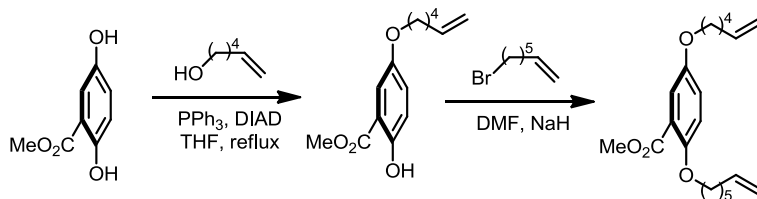


**Methyl-1,4-di-(6-heptenyloxy)benzoate (169):** To a stirred solution of methyl-2,5-dihydroxybenzoate (500 mg, 2.97 mmol) in anhydrous DMF (25 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.10 g, 29.7 mmol). Following addition of  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , the solution turned yellow to bright red in color. 1-Bromo-6-heptene (1.16 g, 6.54 mmol) was then added in one portion and the reaction mixture was allowed to stir at  $100^\circ\text{C}$  overnight.

A saturated solution of  $\text{CuSO}_4$  was then added to the mixture and the product was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL). The organic layer was washed with  $\text{CuSO}_4$  solution (5 x 100 mL) and brine (2 x 50 mL) then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the ethereal solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography to afford the desired product (380 mg, 36%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.30 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.89-5.75 (m, 2H), 5.06-4.90 (m, 4H), 3.98 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.92 (t,  $J$  = 6.7, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.8, 152.8, 152.6, 138.8, 138.8, 121.1, 120.2, 116.5, 115.6, 114.4, 114.4, 70.0, 68.6, 52.0, 33.7, 33.7, 29.2, 29.1, 28.6, 25.5, 25.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 361.2377; found: 361.2373.



**Methyl-2,6-di-(4-hexenyl-1-oxy)-benzoate (168):** Following the General Procedure I, methyl 2,6-dihydroxybenzoate (591 mg, 1.78 mmol), 5-hexen-1-ol (0.64 mL, 5.35 mmol), DIAD (1.08 g, 5.35 mmol) and triphenylphosphine (1.40 g, 5.35 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (325 mg, 60%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.23 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.82 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 2H), 4.94-5.06 (m, 4H), 3.99 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 4H), 1.79-1.60 (m, 4H), 1.50-1.67 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 167.8, 157.6, 139.4, 131.7, 115.5, 114.6, 105.7, 69.4, 53.0, 34.2, 29.3, 26.0; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 333.2060; found: 333.2055.

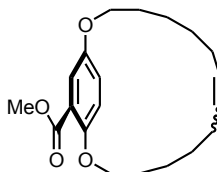


**Methyl-1-(6-heptenyloxy)-4-(4-hexenyloxy)-2-benzoate (171):** Following the General Procedure II, methyl-1,4-dihydroxybenzoate (2.00 g, 11.9 mmol), 5-hexen-1-ol (1.13 g, 11.3 mmol), DIAD (2.40 g, 11.9 mmol) and triphenylphosphine (3.12 g, 11.9 mmol) were used. Following purification, the desired product was obtained (1.89 g, 67%) as a solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 10.35 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.94-5.76 (m, 2H), 5.11-4.94 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H),

1.78 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H). The product was directly used in the next step. To a stirred solution of methyl-1-hydroxy-4(5-hexenyloxy)-2-benzoate **170** (1.88 mg, 7.51 mmol) in anhydrous DMF (100 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10.4 g, 75.1 mmol) and 1-bromo-6-heptene (1.16 g, 6.23 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at 90°C overnight. A saturated solution of  $\text{CuSO}_4$  (50 mL) was added to the mixture and the product was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 mL). The organic layers were combined and washed with  $\text{CuSO}_4$  solution (3 x 100 mL) and brine (2 x 50 mL) then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product (1.10 g, 51%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.31 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.06-4.92 (m, 4H), 3.97 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.42-1.60 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Solvent)  $\delta$  ppm = 166.80, 152.81, 152.52, 138.85, 138.49, 121.00, 120.16, 116.43, 115.49, 114.73, 114.39, 69.96, 68.43, 52.00, 33.69, 33.40, 29.19, 28.70, 28.62, 25.47, 25.27; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 347.2211; found: 347.2217

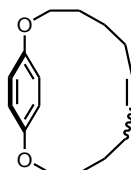
## SYNTHESIS OF MACROCYCLES.

### General Procedure for Macrocyclization via Olefin Metathesis:

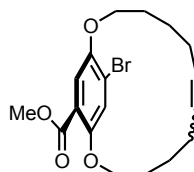


**Macrocyclic (177):** Methyl-1,4-di-(6-heptenyloxy)benzoate **169** (30.9 mg, 0.089 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) and this solution was placed in a 60 mL syringe. Grubbs 1<sup>st</sup> Generation catalyst (25 mg, 0.0304 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) and this solution was placed in another 60 mL syringe. In a 1L three-neck flask was placed, quinolinium salt **136** (565 mg, 1.80 mmol) and Grubbs 1<sup>st</sup> Generation catalyst (4.4 mg, 0.005 mmol) and dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) under  $\text{N}_2$ . The precursor **169** and the Grubbs 1<sup>st</sup> Generation catalyst were slowly added over 3h to the quinolinium solution and allowed to stir for a total time of 15h under reflux. The reaction was quenched with ethyl vinyl ether (5 mL) and the solvent was evaporated. The crude product was treated with acetone (10 mL) then with diethyl ether (100 mL) to precipitate the quinolinium salt. The mixture was filtered to recover the quinolinium salt and the filtrate was evaporated to provide the crude product. Further purification by silica gel column chromatography afforded **177** (22 mg, 89%) as an oil. Note that all signals for both the *E* and *Z*-isomers are reported below.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.36 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 5.15-4.88 (m, 2H), 4.27 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.20 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.76-1.45 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 167.5, 167.4, 153.8, 153.6, 153.3, 153.0, 130.8, 130.7, 130.5, 130.5, 123.6, 123.0, 122.8, 122.7, 120.4, 119.7, 119.1, 119.0, 78.0, 71.2, 71.2, 69.9, 69.6,

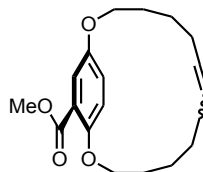
52.9, 52.9, 32.6, 32.4, 29.9, 29.6, 29.1, 29.1, 29.1, 29.0, 28.8, 27.5, 27.4, 25.6, 25.6, 25.5, 25.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{20}H_{29}O_4$   $[M+H]^+$ , 333.2060; found: 333.2049.



**Macrocycle (156):** Following the general procedure described above, macrocycle **156** was isolated. (12 mg, 50%) as an oil.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 6.78 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 4H), 5.40 (dd,  $J$  = 6.4, 2.6 Hz, 2H), 3.89 (dd,  $J$  = 8.9, 4.4 Hz, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 153.9, 131.4, 116.4, 32.8, 69.3, 26.3, 29.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{16}H_{23}O_2$   $[M+H]^+$ , 247.1693; found: 247.1683.

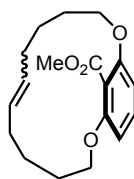


**Macrocycle (173):** Following the general procedure described above, macrocycle **173** was isolated. (13.6 mg, 40%) as an oil.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 2H), 4.50-4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.19-0.98 ppm (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 165.9, 152.9, 149.2, 130.5, 130.5, 124.0, 122.8, 120.4, 120.1, 70.42, 70.3, 52.3, 30.8, 27.2, 27.0, 24.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{18}H_{24}BrO_4$   $[M+H]^+$ , 383.0853; found: 383.0864.

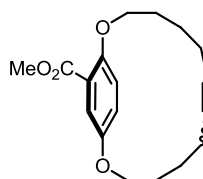


**Macrocycle (176):** Following the general procedure described above, macrocycle **176** was isolated. (15.6 mg, 55%) as an oil.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 7.34-7.42 (m, 1H), 6.98-7.13 (m, 2H), 4.88-5.26 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 1.78-1.93 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.11-1.40 (m, 3H), 0.93-1.11 (m, 4H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm = 167.5, 154.6, 154.3, 154.2, 152.5, 131.2, 131.0, 130.5, 129.9, 124.0, 123.8, 123.7, 120.9, 120.9, 120.9, 72.5, 71.6, 70.9, 70.0, 53.0, 52.9, 33.1, 31.7, 31.1, 30.2, 29.8, 29.1, 29.0, 27.8, 27.2, 26.9, 26.4, 26.3, 25.8, 25.6; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{19}H_{26}NaO_4$   $[M+Na]^+$ , 341.1723; found: 341.1725.

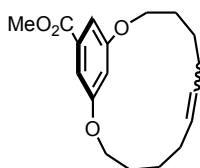




**Macrocycle (174):** Following the general procedure described above, macrocycle **174** was isolated. (12 mg, 45%) as an oil. Note that the macrocycle **174** is isolated as a 2:1 mixture of cis:trans isomers and the signals reported below reflect the reflective integrations observed.  $^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.32-7.25 (m, 1 H), 6.73 (d,  $J$  = 5.67 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 5.67 Hz, 1H), 5.36-5.11 (m, 2H), 4.34-4.314 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.75-1.46 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 166.8, 166.6, 156.9, 156.2, 130.6, 130.5, 130.2, 129.6, 120.5, 120.3, 111.6, 111.4, 71.4, 71.0, 52.3, 52.3, 31.1, 29.8, 27.5, 27.0, 27.0, 25.0 ppm; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 305.1747; found: 305.1737.



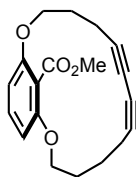
**Macrocycle (116):** Following the general procedure described above, macrocycle **116** was isolated. (12 mg, 45%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.42 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.88-5.01 (m, 2H), 4.24-4.42 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.74-1.91 (m, 3H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.43-1.59 (m, 4H), 1.15-1.38 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 166.2, 152.4, 151.7, 130.0, 130.0, 123.8, 123.5, 120.3, 70.0, 68.9, 51.8, 30.5, 27.0, 26.4, 24.4, 24.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 305.1747; found: 305.1753.



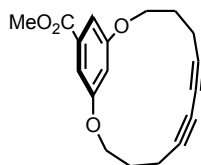
**Macrocycle (175):** Following the procedure described above, macrocycle **175** was isolated. (16.6 mg, 61%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.17 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 6.69 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 167.6, 159.8, 132.1, 113.0, 106.3, 69.5, 53.0, 31.4, 26.0, 24.9; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 305.1747; found: 305.1748.

**General Procedure for Macrocyclization via Glaser-Hay Coupling:** Methyl-2,6-di-(4-pentynyl-1-oxy)-benzoate **188** (27.0 mg, 0.089 mmol) was dissolved in toluene

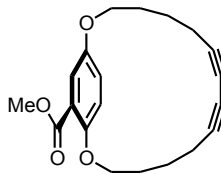
(50 mL) and this solution was placed in a 60 mL syringe. In a 1L three-neck flask was dissolved quinolinium salt **136** (565 mg, 1.80 mmol), CuCl (108 mg, 1.08 mmol), TMEDA (0.16 mL, 1.08 mmol) in toluene (650 mL). Then, O<sub>2</sub> gas was bubbled through a gas diffuser and the solution was heated to reflux. The precursor **186** was slowly added over 3h to the quinolinium solution and allowed to stir for a total time of 15h under reflux. The reaction was transferred to a 1L single neck flask to be evaporated. The crude product was treated with acetone (10 mL) then with diethyl ether (100 mL) to precipitate the quinolinium salt. The mixture was filtered to recover the quinolinium salt and the filtrate was evaporated to provide the crude product. Further purification by silica gel column chromatography afforded **188** (11 mg, 42%) as an oil.



**Macrocycle (188):** Following the procedure described above, macrocycle **188** was isolated. (11 mg, 42%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.24-7.32 (t, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.97 (tt, *J* = 6.1 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 166.7, 156.6, 131.0, 105.3, 68.6, 67.0, 57.8, 52.1, 28.1, 15.4. Note: Despite repeated attempts, mass spectrometric analysis by electrospray is always thwarted by formation of dimers and trimers and various adducts.



**Macrocycle (189):** Following the procedure described above, macrocycle **189** was isolated. (9.6 mg, 36%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 4H), 2.06-1.99 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 167.0, 159.5, 131.6, 110.9, 108.9, 79.4, 77.2, 67.8, 67.4, 52.2, 27.3, 17.1; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 299.1278; found: 299.1276.



**Macrocycle (187):** Following the procedure described above, macrocycle **187** was isolated. (9.6 mg, 33%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.42 (d, *J* =

3.1 Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.31 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.23 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.22-2.28 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 166.4, 151.4, 150.2, 121.9, 121.8, 119.4, 116.7, 77.2, 76.5, 67.9, 67.4, 65.8, 65.7, 51.9, 25.9, 25.8, 23.7, 23.6, 18.8, 18.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 327.1591; found: 327.1590.

**NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS.**

